

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/114073>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

BACTERIËLE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM

**invloed van
immunoglobulinen,
maagzuur en leeftijd**

opsporingsmethoden

E.W. van der Hoek

BACTERIËLE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM
INVLOED VAN IMMUNOGLOBULINEN, MAAGZUUR EN LEEFTIJD
OPSPORINGSMETHODEN

**BACTERIËLE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM
INVLOED VAN IMMUNOGLOBULINEN, MAAGZUUR EN LEEFTIJD
OPSPORINGSMETHODEN**

PROEFSCHRIFT

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. J.H.G.I. GIESBERS
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 14 SEPTEMBER 1984
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR**

DOOR

EGBERT WILLEM VAN DER HOEK

GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE

1984

DRUK: STICHTING STUDENTENPERS NIJMEGEN

Promotor: Dr. J.H.M. van Tongeren

Co-referenten: Dr. J.P. Koopman
Dr. S.H. Yap

voor Marielle,
Bart en Take

Inhoud

Hoofdstuk 1	
Inleiding en vraagstellingen van het onderzoek	13
1.1. Inleiding	13
1.2. Vraagstellingen	14
Hoofdstuk 2	
Literatuuroverzicht	16
2.1. De normale bacteriele flora van het maagdarmkanaal	16
2.1.1. Het begrip normale flora	16
2.1.2. Kolonisatie van bacterien in het maagdarmkanaal	17
2.1.3. Factoren, die de samenstelling van de bacteriele flora in het maagdarmkanaal beïnvloeden	18
2.1.3.1. Motiliteit	18
2.1.3.2. Maagzuur	20
2.1.3.3. Galzuren, pancreassap en darmsecreten	21
2.1.3.4. Bacteriele factoren	22
2.1.3.5. Omgevingsfactoren	25
2.1.3.6. Samenvatting	26
2.2. Aantallen en soorten bacterien in het maagdarmkanaal bij normale personen	26
2.2.1. De bacteriele flora van de maag bij normale personen	27
2.2.2. De bacteriele flora van het jejunum bij normale personen	27
2.2.3. De bacteriele flora van het ileum bij normale personen	30
2.2.4. De bacteriele flora van het colon bij normale personen	30
2.2.5. Samenvatting	30
2.3. De functies van de bacteriele flora in het maagdarmkanaal bij normale personen	32

2.3.1.	Kolonisatie-resistentie	32
2.3.2.	Effecten van de darmflora op het lymfatisch weefsel in de darmmucosa	33
2.3.3	Metabole functies van de darmflora bij normale personen	34
2.3.4	Samenvatting van de functies van de flora in het maag-darmkanaal bij normale personen	36
2.4.	Bacteriele overgroei definitie, oorzaken en samenstelling van de bacteriele flora	37
2.4.1.	Definitie van bacteriele overgroei in de dunne darm	37
2.4.2.	Oorzaken van bacteriele overgroei in de dunne darm	38
2.4.3.	Samenstelling van de flora bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm	40
2.4.3.1.	De flora in de proximale dunne darm na maagchirurgie	40
2.4.3.2.	De flora bij patiënten met diverticulose van de dunne darm	42
2.4.3.3.	De flora in de dunne darm bij patiënten met chronische intestinale pseudo-obstructie	45
2.4.3.4.	De flora in de dunne darm bij personen met achloorhydrie	45
2.4.3.5.	De flora in de dunne darm bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie	45
2.4.3.6.	Samenvatting	46
2.5.	Metabole gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm	49
2.5.1.	Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de vorm en functie van de enterocyt	49
2.5.2.	Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de vetresorptie	50
2.5.3.	Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de eiwitstofwisseling	52
2.5.4.	Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de suikerstofwisseling	53
2.5.5.	Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de resorptie van vitaminen	54
2.5.6.	Overige metabole gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm	55
2.5.7.	Samenvatting	56
2.6.	Immunologische afweermechanismen in het maag-darmkanaal	57

2.6.1.	Inleiding	57
2.6.2.	Bouw van het immuunapparaat van het maagdarmkanaal bij normale personen	57
2.6.3.	Immunoglobulinen in het darmsap	62
2.6.4.	Functies van het immuunapparaat in het maagdarmkanaal	63
2.6.4.1.	Immuunexclusie	64
2.6.4.2.	Algemene immuniteit	65
2.6.4.3.	Tolerantie	65
2.6.4.4.	Samenvatting	66
2.6.5.	Idiopatische verworven hypogammaglobulinemie	67
2.6.5.1.	Klinisch beeld	68
2.6.5.2.	Morfologie en immunohistologie van de dunne-darm-mucosa	69
2.7.	Methoden om bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen	71
2.7.1.	Inleiding	71
2.7.2.	Bacteriologisch onderzoek van dunne-darmvocht	72
2.7.2.1.	Afnametechnieken	72
2.7.2.2.	Microbiologische technieken	74
2.7.3.	Onderzoek van galzuren	76
2.7.3.1.	^{14}C -glycinecholzuur-ademtest	76
2.7.3.2.	Bepaling van ongeconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht	79
2.7.3.3.	Bepaling van de ratio glycine- en taurineconjugaten in dunne-darmvocht	80
2.7.3.4.	Bepaling van ongeconjugeerde galzuren in het serum	80
2.7.4.	Bepaling van de H_2 concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van glucose	80
2.7.5.	Bepaling van $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht na orale toediening van ^{14}C -D-xylose	81
2.7.6.	Bepaling van D-xylose excretie in de 5-uurs urine na orale toediening van 25 g D-xylose	81
2.7.7.	Schillingtest met gelijktijdige toediening van intrinsic factor	82
2.7.8.	Bepaling van de indicanuitscheiding in de 24-uurs urine	82
2.7.9.	Bepaling van de vetexcretie in de faeces	83

Hoofdstuk 3

Methoden van onderzoek en onderzochte personen	84
3.1. Inleiding	84
3.2. Opsporingsmethoden voor bacteriele overgroei in de dunne darm	85
3.2.1. Bacteriologisch onderzoek van dunne-darmvocht	85
3.2.1.1. Methode voor afnemen en transport van dunne-darmvocht	85
3.2.1.2. Microbiologische technieken	87
3.2.2. ¹⁴ C-glycinecholzuur-ademtest met meting van de uitscheiding van ¹⁴ C in de faeces	88
3.2.3. Bepaling van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren in het serum	89
3.2.4. Bepaling van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht	90
3.2.5. Bepaling van de H ₂ concentratie in de uitademingslucht na toediening van glucose	92
3.2.6. D-xylosetest	93
3.2.7. Schillingtest met intrinsic factor	93
3.2.8. Indicanuitscheiding in de 24-uurs urine	93
3.2.9. Vetexcretie in de faeces	94
3.3. Overige onderzoeksmethoden	94
3.3.1. Immunoglobulinen in serum	94
3.3.2. Bepaling van immunoglobulinen in dunne-darmvocht	94
3.3.3. Immunologisch onderzoek van dunne-darmbiopten	95
3.3.4. Morfometrisch onderzoek van dunne-darmbiopten	96
3.3.5. Scanning-elektronenmicroscopisch onderzoek van dunne-darmbiopten	96
3.3.6. Eiwitverlies via de darmwand	98
3.3.7. Serumalbumine	98
3.3.8. Cholesterol	98
3.3.9. Vitamine E	98
3.3.10. Vitamine D	98
3.3.11. Hemoglobine	99
3.3.12. Statistische methoden	99
3.4. Onderzochte personen.	
Selectie en resultaten van onderzoek naar malabsorptie	100
3.4.1. Gezonde vrijwilligers	100
3.4.2. Personen met achloorhydrie	101

3.4.3.	Patienten met hypogammaglobulinemie	102
3.4.4.	Patienten verdacht van bacteriele overgroei in de dunne darm	103
3.4.5.	Overige patienten	106
Hoofdstuk 4		
Resultaten		108
4.1.	Aantal levende micro-organismen in dunne-darmvocht bij normale personen en patienten	108
4.2.	Correlatie tussen de tellingen van het aantal levende micro- organismen en de telling van het totaal aantal micro- organismen in dunne-darmvocht	115
4.3.	Soorten micro-organismen in jejunumvocht bij normale personen en bij de verschillende patientengroepen	115
4.4.	Resultaten van indirecte methoden voor het opsporen van bacteriele overgroei in de dunne darm	122
4.4.1.	¹⁴ C-glycinecholzuur-ademtest met meting van ¹⁴ C in de faeces	122
4.4.1.1.	¹⁴ C-glycinecholzuur-ademtest bij normale personen	122
4.4.1.2.	Vergelijking van de resultaten van de ¹⁴ C-glycinecholzuur- ademtest bij normale personen en de verschillende patientengroepen	122
4.4.1.3.	Meting van het percentage ¹⁴ C van de toegediende dosis ¹⁴ C-glycinecholzuur, uitgescheiden in de 40-uurs faeces	127
4.4.2.	Bepaling van galzuren in serum en dunne-darmvocht	127
4.4.2.1.	Bepaling van galzuren in serum bij normale personen en bij patienten	127
4.4.2.2.	Bepaling van galzuren in dunne-darmvocht	133
4.4.3.	Bepaling van de H ₂ concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van 100 g glucose	136
4.4.4.	Bepaling van de D-xylose excretie in de 5-uurs urine na orale toediening van 25 g D-xylose	136
4.4.5.	Schillingtest met gelijktijdige toediening van intrinsic factor	138
4.4.6.	De indicanuitscheiding in de 24-uurs urine	138
4.4.7.	De vetexcretie in de faeces en de serumconcentraties van de vetoplosbare vitaminen E en D en van cholesterol	142
4.5	Immunologisch onderzoek	144
4.5.1.	Immunoglobulinen in het serum	144

4.5.2.	Immunoglobulinen in dunne-darmvocht	144
4.5.3.	Immunologisch onderzoek van dunne-darmbiopten	145
4 6.	Onderzoek naar de relatie van micro-organismen met het dunne-darmepitheel	150
4.6.1.	Resultaten van scanning-elektronenmicroscopisch onderzoek van dunne-darmbiopten	148
4.6.2.	Morfometrisch onderzoek van dunne-darmbiopten	150
4.6.3.	Eiwitverlies via de darmwand bij bacteriele overgroei	153

Hoofdstuk 5

Discussie en conclusies	154
--------------------------------	-----

5.1.	Inleiding	154
5.2.	Resultaten van bacteriologisch onderzoek	155
5.3.	Indirecte methoden om bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen	162
5.3.1.	Galzuren in dunne-darmsap	162
5.3.2.	Galzuren in serum	162
5.3.3.	^{14}C -glycinecholzuur-ademtest met meting van ^{14}C in de 40-uurs faeces	165
5.3.4.	H_2 -glucose-ademtest	166
5.3.5.	Overige indirecte methoden om bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen	166
5.3.6.	Vergelijking van de indirecte methoden om bacteriële overgroei in de dunne darm op te sporen	169
5.4.	Immunologisch onderzoek	173
5.5.	Onderzoek naar de relatie tussen micro-organismen en dunne-darmepitheel	176
5.6.	Conclusies	178

Samenvatting en Summary	181
--------------------------------	-----

Literatuur	187
-------------------	-----

Appendix	204
-----------------	-----

Woorden van dank	222
-------------------------	-----

Curriculum vitae	225
-------------------------	-----

Overzichtstabel	
------------------------	--

Hoofdstuk 1

Inleiding en vraagstellingen van het onderzoek

1.1. INLEIDING

Het functioneren van het maagdarmkanaal is altijd een bron van vreugde en verdriet geweest. Vaak beseft men niet, dat er een vreedzame coëxistentie bestaat tussen de mens en een zeer groot aantal bacteriën. Het maagdarmkanaal bevat 10^{13} - 10^{14} bacteriën, waarvan het grootste deel zich in het colon bevindt.^{1,2} Lange tijd was weinig bekend over de flora van de dunne darm, mede door de moeilijke toegankelijkheid. Hoewel in 1897³ al een patiënte beschreven werd met een strictuur in de dunne darm en megaloblastaire anemie, heeft het tot het begin van het antibiotica tijdperk geduurd, voordat een relatie tussen hoge aantallen bacteriën in de dunne darm en verschijnselen van malabsorptie werd gelegd.⁴ In 1955⁵ werd een patiënt beschreven met diverticulosis jejuni, megaloblastaire anemie en steatorroe. Sindsdien zijn verschijnselen van malabsorptie door overgroei van bacteriën in de dunne darm vooral beschreven bij patiënten met een blindeindigende of kortgesloten dunne-darmlis en bij patiënten met stoornissen in de motiliteit van de dunne darm. Minder goed bekend is, welke invloed factoren als leeftijd, immunoglobulineproductie en maagzuur hebben op de dunne-darmflora. De laatste jaren is meer bekend geworden over de samenstelling en de functie van deze flora. Het is mogelijk geworden onder strikt anaerobe condities te kweken. Al langer was bekend, dat de anaerobe flora, althans in het colon, zeker 1000-10.000 maal talrijker is dan de aerobe flora.² Opvallend is dan ook, dat in recente overzichtsartikelen⁶⁻¹¹ over de samenstelling van de bacteriele flora in de dunne darm bij normale personen steeds verwezen wordt naar enkele publikaties uit 1970 of eerder.¹²⁻¹⁵ Het belang van bacteriën voor het ontwikkelen van het immuunapparaat,¹⁶⁻²⁰ voor het metabolisme van geneesmiddelen,^{21,22} galzuren²³ en geslachtshormonen²⁴ werd duidelijker. Tevens werden niet-invasieve methoden ontwikkeld om overgroei van bacteriën in de dunne darm op te sporen. Een vergelijkend onderzoek naar de waarde van deze methoden is zelden gedaan.

Doel van het onderzoek was een eenvoudige en betrouwbare methode te vinden voor het opsporen van bacteriele overgroei in de dunne darm en een beter inzicht te krijgen in de wisselwerking tussen enkele gastheerfactoren en de bacteriele flora in de dunne darm. Met name is onderzoek verricht naar de invloed van immunoglobulinen op de dunne-darmflora. Lang niet alle patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie hebben immers verschijnselen van malabsorptie door overgroei van bacteriën.²⁵ Er zijn aanwijzingen, dat sommige patiënten wel immunoglobuline producerende cellen in de dunne-darmwand hebben.²⁶⁻²⁹ Bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie werd getracht om naast bacteriologisch onderzoek van de dunne-darminhoud ook inzicht te krijgen in de produktie en functie van immunoglobulinen in de dunne darm. Een deel van deze patiënten heeft tevens een vlokatrofie²⁵, waarvan niet goed bekend is, in hoeverre deze toe te schrijven is aan bacteriele overgroei. Nader onderzoek werd daarom gedaan naar beschadiging van de dunne-darmwand bij deze patiënten en bij patiënten met bacteriele overgroei.

1.2. VRAAGSTELLINGEN

1. Welke soorten en aantallen bacteriën worden bij normale personen van verschillende leeftijd proximaal in de dunne darm gevonden?
- 2 Welke soorten en aantallen bacteriën worden proximaal in de dunne darm gevonden bij patiënten, die op klinische en röntgenologische gronden bacteriele overgroei zouden kunnen hebben?
- 3 Welke soorten en aantallen bacteriën worden proximaal in de dunne darm gevonden bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie en bij personen met achloorhydrie?
- 4 Welke van de volgende onderzoeksmethoden of combinatie van methoden is het meest eenvoudige en betrouwbare middel om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen?
 - a. ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest.
 - b. galzuurbepalingen in serum vóór en ná een proefmaaltijd,
 - c. galzuurbepalingen in jejunumsap vóór en ná een proefmaaltijd,
 - d. bepaling van H₂ concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van glucose.
 - e. D-xylose test,
 - f. Schillingtest met toediening van intrinsic factor,
 - g indicanuitscheiding in de 24-uurs urine,
 - h vetexcretie in de faeces.

5. Is er bij patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie nog sprake van produktie van immunoglobulinen in de dunne darm en zijn deze immunoglobulinen van belang om een normale flora te handhaven?
6. Leidt overgroei van bacteriën in de dunne darm tot beschadiging van de mucosa?

Hoofdstuk 2

Literatuuroverzicht

2.1. DE NORMALE BACTERIELE FLORA VAN HET MAAG-DARMKANAAL

2.1.1. Het begrip normale flora

In de tractus digestivus beweegt zich met wisselende snelheid een anaal-
waarts gerichte stroom van voedsel, secreten en micro-organismen. Het lu-
men kan door microben alleen gekoloniseerd worden in gebieden, waar de
stroom van de inhoud voldoende traag is ten opzichte van de verdubbe-
lingssnelheid van de microben en/of indien microben de eigenschap heb-
ben zich te kunnen hechten aan de oppervlakte van de epitheelcellen of
aan de mucuslaag. Slechts een deel van de aangeboden micro-organismen
zal zich blijvend kunnen vestigen. Sinds 1965³⁰ wordt er onderscheid ge-
maakt tussen blijvende zogenaamde autochtone bacterien en doorreizende
zogenaamde allochtone bacterien. De autochtone bacterien kunnen zich in
bepaalde delen van het maagdarmkanaal nestelen en vermenigvuldigen.
Om de interacties tussen micro-organismen onderling en met de gastheer
te bestuderen lijkt de indeling in autochtone en allochtone flora zinvol.
Het is echter niet eenvoudig autochtone micro-organismen te identificeren.
Savage¹ stelde aan autochtone bacterien de volgende eisen:

- a. Deze bacterien kunnen onder strikt anaerobe condities groeien,
- b. komen altijd bij normale volwassenen voor,
- c. koloniseren vroeg in de ontwikkeling van het individu en bereiken en
handhaven hoge populatieniveau's zolang de gastheer gezond is,
- d. koloniseren altijd een bepaald deel van de tractus digestivus,
- e. kunnen een nauwe relatie aangaan met het epitheel in dit gekoloniseer-
de gebied.

Bij proefdieren kan eenvoudiger vastgesteld worden, wat de autochtone flo-
ra is, omdat het voedsel en de omgeving gestandaardiseerd kunnen worden
en het hele maagdarmkanaal op verschillende tijdstippen na de geboorte te
onderzoeken is. Veel minder is bekend van de autochtone flora van de

mens. Onderzoeken, waarbij over een langere periode de bacteriele samenstelling van de inhoud van het maagdarmkanaal is onderzocht, zijn spaarzaam. Wel is dit gebeurd met faeces.³¹⁻³²

De laatste jaren is er meer belangstelling gekomen voor de bacteriesoorten in de mucuslaag en de glycocalyx van de epitheelcellen in het darmkanaal van de mens³³⁻³⁸. Allochtone micro-organismen kunnen tijdelijk delen van de tractus koloniseren, wanneer de autochtone flora sterk verminderd is door bijvoorbeeld het toedienen van antibiotica.

2.1.2. Kolonisatie van bacterien in het maagdarmkanaal

Hoe het maagdarmkanaal van de mens precies gekoloniseerd wordt, is niet goed bekend. Het maagdarmkanaal van de foetus is steriel.¹ Tijdens de baring zou de baby oraal besmet worden met bacterien afkomstig uit de vagina, genitalia externa en de huid van de moeder. Vervolgens wordt de baby ook blootgesteld aan bacterien uit de omgeving en in de voeding. Van al deze bacterien zal een deel zich wel nestelen in het maagdarmkanaal en een deel niet.

Onderzoek van pasgeboren muizen toonde aan, dat er de eerste weken een strikte opeenvolging is van bacterien, die een hoog populatieniveau bereiken, totdat uiteindelijk een stabiele samenstelling van de flora bereikt is. Binnen 24 uur wordt de darm gekoloniseerd met lactobacillen en streptococci, welke het hele leven aanwezig blijven. Na enkele dagen verschijnen facultatief anaerobe bacterien, als *E. coli* en *Streptococcus faecalis*, samen met strikt anaerobe bacterien. Wanneer op vast voedsel overgegaan wordt, verschijnen veel meer strikt anaerobe bacterien, wat gepaard gaat met een vermindering van de facultatief anaeroben.¹

Bij mensen verschijnen de eerste bacterien in de faeces binnen 10-24 uur, nog voordat de eerste voeding gegeven is. De bacteriele samenstelling van de faeces hangt af van de geboorteweg (vaginaal of per sectio caesarea) en in de volgende dagen van het type voeding (borst- of flesvoeding).^{39,40} Zuigelingen met een complete dunne-darmobstructie distaal van het ligament van Treitz hebben proximaal van de stenose overgroei van voornamelijk anaerobe bacterien. Distaal van de stenose is de darm steriel.⁴¹ Bij volwassenen is de bacteriele flora van de faeces stabiel³² en slechts weinig afhankelijk van het dieet.^{31,42-45} Alle soorten bacterien, die in speeksel voorkomen, kunnen ook in de faeces gevonden worden.¹³ De bacteriele flora van de dunne darm is afhankelijk van de voedselpassage.^{13,14} Het aantal bacterien kan na een maaltijd tijdelijk met een factor 10^2 a 10^3 stijgen tot maximaal 10^7 levende bacterien/ml jejunumsap.¹⁴ Door de neutraliserende en verhullende eigenschappen van voedsel zal een deel van de

bacterien aan de dodende werking van het maagzuur kunnen ontsnappen. De peristaltiek verplaatst deze bacterien naar de dunne darm en de dikke darm, waar zij soms een geschikte plaats vinden om zich blijvend te nestelen. Mogelijk wordt ook het maagdarmkanaal van de pasgeborene gekoloniseerd in een strikte opeenvolging met voor zijn soort specifieke bacterien afkomstig van zijn ouders en omgeving en blijven de populatieniveaus stabiel na deze periode.

2.1.3. Factoren, die de samenstelling van de bacteriele flora in het maag-darmkanaal beïnvloeden

De samenstelling van de flora in de tractus digestivus hangt af van de gastheer, de bacteriepopulaties zelf en van omgevingsfactoren. In enkele literatuuroverzichten worden de volgende factoren genoemd^{46-48,49}

A Gastheerfactoren:

- motiliteit van de darm,
- anatomische afwijkingen,
- maagzuur,
- gal, pancreassap en darmsecreten, met name de immunoglobulinen.

B Bacteriele factoren:

- competitie om voedingsstoffen,
- toxische metabole eindprodukten,
- vermogen tot hechten aan epitheelcellen,
- produktie van bacteriosinen,
- redoxpotentiaal.

C Omgevingsfactoren

- gebruik van antibiotica,
- gebruik van immunosuppressiva,
- bestraling,
- dieet.

2.1.3.1. MOTILITEIT

Allang is bekend, dat de nuchtere darm weinig bacterien bevat. Sinds het begin van deze eeuw wordt al de discussie gevoerd in hoeverre de peristaltiek of destructieve factoren in het dunne-darmsap hiervan de oorzaak zijn.⁴⁸ Al vroeg bleek, dat koolstofdeeltjes bij proefdieren in de maag toegediend, binnen een kwartier halverwege de dunne darm gevorderd waren.⁴⁹ Wanneer bepaalde bacterien tezamen met ⁵¹Cr gemerkte erythrocyten werden ingebracht in een subcutaan gelegen dunne-darmluis, dan verdwenen deze bacterien in de dunne darm distaalwaarts met dezelfde snelheid als de erythrocyten.⁵⁰ Wanneer via een fistel watten met E.coli in de dun-

ne darm gefixeerd werden, bleef er een goede groei van de bacteriën in deze watten bestaan, ondanks het contact met gal, pancreassap en darmsecreten.⁵¹ Met medicamenten als mecamlamine kan de peristaltiek vermindert worden. Wanneer deze stof bij ratten intraperitoneaal werd ingespoten, dan trad een aanzienlijke toename van het aantal bacteriën in de dunne darm op, die 24 uur na stoppen van het medicament weer verdwenen was.⁵²

Tussen de maaltijden in komt regelmatig een complex van piekpotentialen voor in de dunne-darmspierlaag, dat gepaard gaat met contracties van de dunne darm, welke zich naar distaal verplaatsen. Dit regelmatig optredende front wordt het interdigestieve myoelectrische complex of migrerend motorisch complex genoemd.⁵³⁻⁵⁷ De golf van contracties veegt eenmaal per anderhalf à twee uur de dunne darm schoon.⁵⁵ Voeding onderbreekt deze cyclus en verandert het in irregulaire contracties. Bij een aantal patiënten met bacteriële overgroei werd geen of slechts zeer sporadisch een migrerend motorisch complex gevonden.⁵⁷ Deze bevindingen maken het waarschijnlijk, dat bacteriële overgroei kan ontstaan door stoornissen in het interdigestieve myoelectrische complex.

Er zijn aandoeningen, die gepaard gaan met een sterk verminderde peristaltiek en bekend staan onder de naam intestinale pseudo-obstructie. Deze afwijking gaat nogal eens gepaard met verschijnselen van malabsorptie. Slechts sporadisch is bij deze patiënten het dunne-darmvocht gekweekt.

De volgende aandoeningen kunnen de oorzaak zijn van intestinale pseudo-obstructie. Alleen van de aandoeningen, waarbij bacteriologisch onderzoek van het dunne-darmvocht verricht is, worden referenties vermeld:

- Chronische idiopathische intestinale pseudo-obstructie^{14,58-63,180}
- Secundaire intestinale pseudo-obstructie
 - a. sclerodermie,^{57,61,64-69}
 - b. diabetische neuropathie,⁷⁰
 - c. truncale vagotomie,^{14,61,71,72}
 - d. gluten gevoelige spruw,^{17,73-75,181}
 - e. syndroom van Ehlers-Danlos.⁷⁶

Anatomische afwijkingen met stase van de dunne-darminhoud kunnen gepaard gaan met bacteriële overgroei. Dit is beschreven bij:

- operatieve ingrepen, zoals maagsectie^{61,72,77,78} en aanleggen van een blind eindigende of kortgesloten dunne-darmlis.^{14,69,78-83,177}
- stenosen, die geen gevolg zijn van chirurgisch ingrijpen, zoals bij de ziekte van Crohn,^{14,69,75,84,85,179} bestralingsenteritis,^{61,81} tuberculose⁸⁶ en congenitale dunne-darmatresie.⁴¹
- dunne-darmdivertikels, zowel solitair⁸⁷ als multipel.^{61,72,81,88-92}

Samenvattend Er zijn dierexperimentele gegevens en klinische gegevens bij mensen, die erop wijzen, dat peristaltiek een zeer belangrijke factor is bij het handhaven van lage bacterie-aantallen in de dunne darm

2.1.3.2. MAAGZUUR

In het begin van deze eeuw werd de hemolyse bij pernicieuze anemie wel toegeschreven aan de toxische effecten van overgroei van bacterien in het maagdarmkanaal. Nadat de intrinsic factor door Castle was beschreven, is de ziekte geclassificeerd als een deficiëntieziekte en is de belangstelling voor bacterien in het maagdarmkanaal bij achloorhydrie lange tijd verdwenen. Sinds de dunne darm meer toegankelijk werd voor bacteriologisch onderzoek, zijn meer gegevens bekend geworden aangaande de rol van maagzuur als barrière tegen bacteriele invasie. Hierbij moeten de oudere gegevens uit de zestiger jaren met enige reserve bekeken worden, omdat de gebruikte afname- en kweektechnieken niet optimaal waren en omdat de onderzoekers vooral keken naar faecale flora in de dunne darm (*E.coli* en *Streptococcus faecalis*).⁷⁹

In nuchtere toestand is bij normale personen de pH in de maag gewoonlijk 3 à 5^{13,80} en worden er geen of slechts geringe hoeveelheden bacterien gevonden in het maagsap. Na een maaltijd stijgt het aantal bacterien evenredig met de pH.³⁶ Bij personen met achloorhydrie kunnen grote hoeveelheden bacterien gevonden worden, doch de maaginhoud kan ook steriel zijn.^{13,79,80,93} In het jejunum worden bij achloorhydrie soms grote aantallen levende bacterien gevonden, variërend van 10⁶-10⁷,^{93 95} doch anderen vinden steriel jejunumsap bij eenderde tot tweederde van deze patienten.^{13,80} Wanneer de pH van de maaginhoud kunstmatig hoog gehouden wordt, zijn aanzienlijk minder cholerabacillen nodig om ziekteverschijnselen te geven.^{96,97}

Na een maagoperatie is overgroei van bacterien in de dunne darm beschreven (zie § 2.1.3.1) Dit zou frequenter na een BII resectie dan na een vagotomie voorkomen.⁷¹ Er werd geen goede relatie gevonden tussen overgroei van bacterien en vermindering van de zuurproductie. Bij honden werd na een highly selective vagotomy geen verhoogd aantal bacterien in de dunne darm gevonden.⁹⁸ Aangezien na een maagoperatie, met name na een truncale vagotomie, ook stoornissen in de motiliteit van het maagdarmkanaal kunnen optreden, is deze groep patienten minder geschikt om het effect van maagzuur op bacteriegroei te beoordelen.

Samenvattend. Er zijn aanwijzingen, dat maagzuur een belangrijke factor tegen bacteriegroei in de dunne darm kan zijn, doch de gegevens zijn met name bij personen met achloorhydrie niet eensluidend.

2.1.3.3. GALZUREN, PANCREASSAP EN DARMSECRETEN

Al langer worden galzuren gebruikt om selectieve voedingsbodems te maken voor het kweken van darmbacterien.⁹⁹ Geconjugeerde galzuren hebben nauwelijks invloed op de groei van bacterien.¹⁰⁰ In vitro studies toonden aan, dat ongeconjugeerde galzuren een remmend effect hebben op sommige bacterien.^{101,102} Chenodeoxycholzuur en deoxycholzuur zouden sterker remmend werken dan cholzuur.¹⁰² Van de aerobe bacterien kunnen sommige streptococcen- en Lactobacillussoorten geremd worden. Enterobacteriaceae worden niet geremd.¹⁰³ Van de anaerobe bacterien zouden de in de mond voorkomende Bacteroides- en Lactobacillussoorten gemakkelijk geremd worden en de faecale soorten niet.^{103,104} Het remmend effect is afhankelijk van de pH en zou optimaal zijn bij een pH van 5.8.¹⁰⁵ Sommige facultatief anaerobe enterococci, staphylococci en strikt anaerobe bacterien hebben het vermogen tot deconjugeren, waarna hun groei door de ongeconjugeerde galzuren geremd zou kunnen worden.¹⁰⁶ Enterobacteriaceae hebben dit vermogen tot deconjugatie niet. Dat de bacterien het vermogen tot deconjugatie ook in vivo hebben, blijkt uit proeven met kiemvrije en conventionele dieren¹⁰⁶ en uit het onderzoek bij patiënten met bacteriële overgroei (§ 2.7.2.). Oraal toegediende geconjugeerde galzuren kunnen de anaerobe flora in de laatste ileumlis sterk verminderen.¹⁰⁷ Of een tekort aan galzuren ook tot bacteriële overgroei leidt, is niet goed bekend. Patiënten met een complete obstructie-ictus hebben klinisch geen duidelijke verschijnselen van bacteriële overgroei.

Het is minder waarschijnlijk, dat bij normale personen gal een belangrijke bacteriostatische functie heeft. In de galwegen en in de proximale dunne darm komen immers vrijwel alleen geconjugeerde galzuren voor. In de galwegen bij patiënten met choledocholithiasis konden zowel strikt anaerobe bacterien (Bacteroides en Clostridia) als aerobe Gram-positieve cocci en Enterobacteriaceae aangetroffen worden in hoge concentraties.¹⁰⁸ Het optimale bacteriostatische effect van ongeconjugeerde galzuren treedt op bij een lagere pH dan in de dunne darm aanwezig is. Het is niet uitgesloten, dat galzuren een rol spelen als een zelf regulerend systeem bij patiënten met bacteriële overgroei na deconjugatie van galzuren en bij normale personen in de laatste ileumlis en in het colon.

Over het effect van pancreassap op de groei van bacterien is weinig bekend. Bij proefdieren kon van pancreassap geen bacteriostatisch effect gevonden worden.⁵¹ Sporadisch is bij patiënten met een chronische of acute pancreatitis jejunumvocht gekweekt.⁶¹ Niet altijd werd hierbij een verhoogd aantal bacterien gevonden.^{7,13} Bij deze aandoeningen kunnen echter ook motiliteitsstoornissen van de darm voorkomen.

Al in het begin van deze eeuw werden bacteriostatische eigenschappen aan het darmsecreet toegeschreven.⁴⁹ Het slijmvlies van het maagdarmkanaal is in staat tot produktie van lysozym en complementfactoren.¹⁰⁹ Of deze factoren inderdaad invloed hebben op bacteriegroei in het maagdarmkanaal, is niet bekend. De mucuslaag lijkt een geschikte plaats te zijn om te overleven voor de autochtone bacterien.^{33,34,36,38} Mogelijk gebruiken zij de mucuslaag als voedselbron.^{1,19,110} De rol van immunoglobulinen zal verder besproken worden in § 2.6.4.

2.1.3.4. BACTERIELE FACTOREN

E. coli, *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus* en *Clostridium perfringens* werden beschouwd als de voornaamste bacterien in het maagdarmkanaal. De laatste 20 jaar is duidelijk geworden, dat numeriek de belangrijkste bacterien in het maagdarmkanaal de strikt anaerobe bacterien zijn en dat er wel 400 bacteriesoorten in de menselijke faeces kunnen voorkomen.¹¹¹ Onderzoek naar de interacties van deze bacterien in vitro leveren tegenstrijdige resultaten op.¹¹² Kweektechnieken, waarbij continu een deel van de voedingsvloei stof ververst wordt, zullen mogelijk meer betrouwbare resultaten opleveren.¹¹³ Belangrijke informatie kan onderzoek opleveren bij proefdieren met een bekende beperkte bacteriele flora, bij wie één of meer stammen geïntroduceerd worden. Mechanismen, waarmee bacterien elkaars groei kunnen beïnvloeden zijn.

- competitie om voedingsstoffen,
- produktie van toxische metabole eindprodukten zoals H_2S , vluchtige vetzuren en melkzuur, welke op hun beurt weer de redoxpotentiaal zullen beïnvloeden,
- competitie om ruimte door het vermogen van adherentie bij sommige bacterien,
- produktie van antibiotica-achtige stoffen, de zogenaamde bacteriosinen.

Wanneer gesproken wordt over competitie om voedingsstoffen, dan is er sprake van competitie om het voedsel van de gastheer, om celdetritus in het maagdarmkanaal en om secreten van de gastheer zoals mucus en galzuren. Competitie om voedingsstoffen is waarschijnlijk het belangrijkste mechanisme, waarmee bacterien elkaar kunnen beïnvloeden.¹¹³ Voedsel van de gastheer wordt vooral proximaal geabsorbeerd en zou voornamelijk daar ter beschikking staan van bacterien. Bacterien distaal in het darmkanaal zullen in hoofdzaak gebruik kunnen maken van secreten, celdetritus en van minder verteerbare voedselresten als cellulose. Bacteroidesoorten zijn hiertoe in staat.¹⁹ Mucus kan ook afgebroken worden door de colonflora.^{1,110} Afbraakprodukten van deze mucus kunnen weer groei van an-

dere anaërobe bacteriën mogelijk maken.¹¹⁴ Patiënten met parenterale voeding produceren aanzienlijk minder ontlasting. Niettemin kunnen patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm tijdens parenterale voeding hoge aantallen bacteriën handhaven (eigen waarneming).

Vluchtige en niet-vluchtige korte-keten-vetzuren zijn metabole eindproducten van met name anaërobe bacteriën. Voor sommige diersoorten zijn ze een belangrijke energiebron.¹¹⁵ Mogelijk zijn ze toxisch voor andere bacteriën met name voor aërobe als Enterobacteriaceae en sommige enterococci.^{19,116} Bij het verschijnen van anaëroben in het coecum van de babyhuis verminderen de aantallen coliforme bacteriën.¹¹⁷ Deze remming is afhankelijk van de pH en de redoxpotentiaal, zoals die in het coecum bij muizen worden aangetroffen.¹ Bij normale personen worden hoge concentraties korte-keten-vetzuren alleen in het faecesdialysaat aangetroffen en slechts minimale hoeveelheden in de proximale dunne darm.^{115,118} Als korte-keten-vetzuren een belangrijke rol spelen bij het handhaven van een normale flora, is dit waarschijnlijk alleen van belang in de laatste ileumlis en het colon. In hoeverre melkzuur toxisch is voor bacteriën, is minder duidelijk.

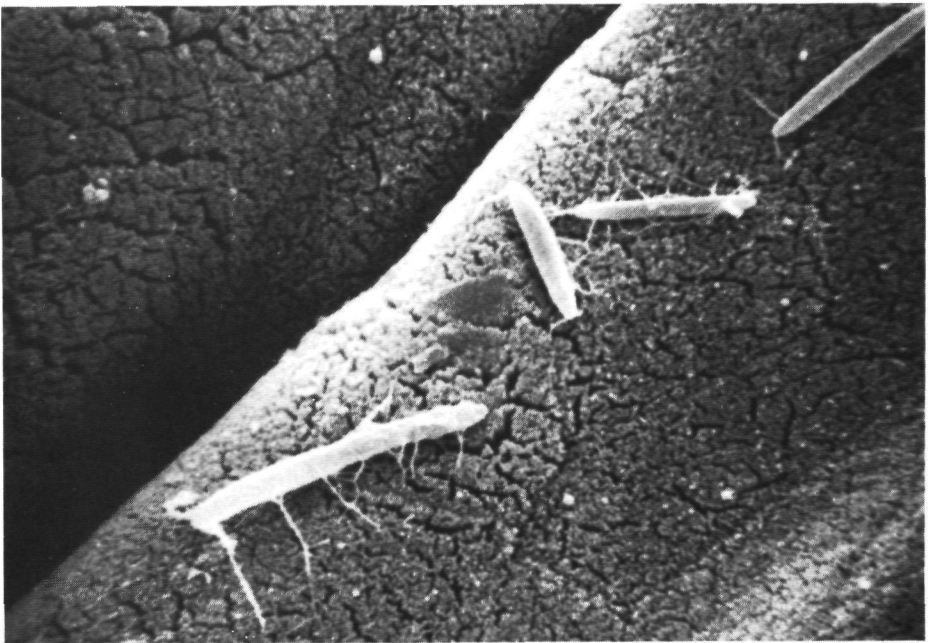
Bij afbraak van eiwitten door bacteriën kan H_2S vrijkomen. Mogelijk remt H_2S de opname van voedingsstoffen bij sommige bacteriën.¹¹³

Als bacteriën een nauwe relatie met het slijmvlies kunnen aangaan, zullen zij ook in gebieden met krachtige peristaltiek kunnen overleven. Bij proefdieren zijn drie verschillende relaties beschreven:^{6,19,117}

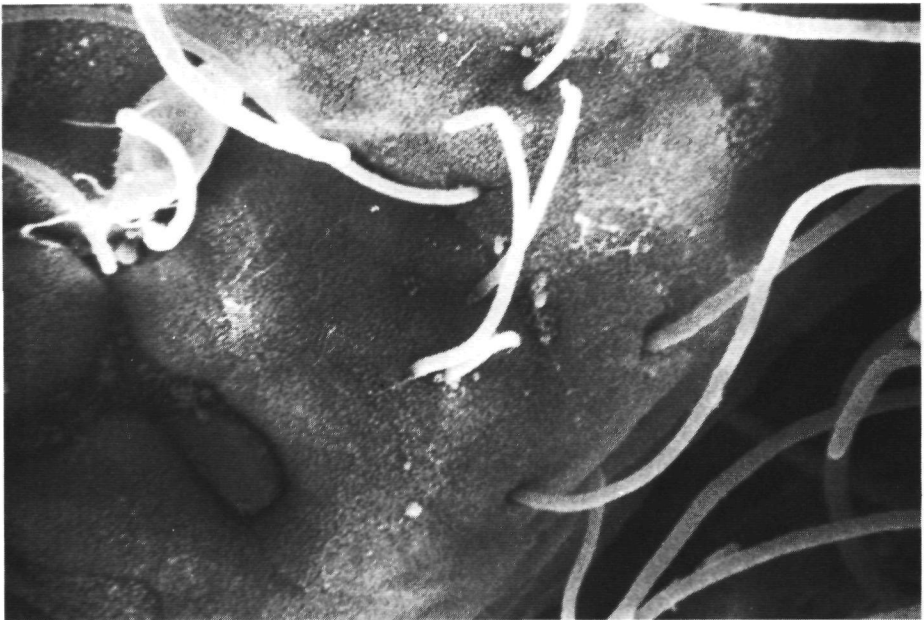
- hechting aan de slijmlaag,
- hechting via draadvormige uitgroeisels, zogenaamde pili, zonder dat epitheelbeschadiging optreedt,
- hechting aan het oppervlak van de epitheelcel, doordat de bacterie zich tussen de microvilli dringt.

Elk gebied in het maagdarmkanaal (van de muis) heeft een specifieke flora, die zich hecht aan receptoren op het epitheeloppervlak. Bij de mens zijn slechts enkele gegevens bekend, waaruit een nauwe relatie blijkt tussen bacteriën en het slijm cq. het epitheel.^{33,34,36,37} Onderzoek in deze richting zou mogelijk ook iets kunnen ophelderen van de verschijnselen van malabsorptie bij patiënten met bacteriële overgroei.

Van *E.coli*, *Streptococcus mutans* en bepaalde *Bacteroides* stammen is de vorming van antibiotica-achtige stoffen, zogenaamde bacteriosinen bekend. In vivo en in vitro proeven leveren echter tegenstrijdige gegevens op over de effecten hiervan.^{1,119} In de faeces kunnen bacteriosine-producerende en bacteriosine-gevoelige stammen gelijktijdig voorkomen.¹⁹



Hechting van bacteriën aan het epitheel met draadvormige uitgroeisels.
vergroting 2500 x



Hechting aan het epitheel, doordat de bacterie zich tussen de microvilli dringt.
vergroting 2500 x

Gebruik van antibiotica kan de darmflora drastisch veranderen. Verschillen in de soort van het toegediende antibioticum, de dosis, de toedieningsweg, in de faecesbehandeling en de sterk interindividuele verschillen in de samenstelling van de faecesflora maken een beoordeling van het effect van antibiotica op de darmflora echter moeilijk. Preoperatieve darmsterilisatie met medicamenten als neomycine en erythromycine verminderen het aantal anaerobe bacteriën sterk.⁶ Vrijwel alle antibiotica behalve vancomycine kunnen aanleiding geven tot het soms ernstige beeld van pseudo-membraneuze colitis, waarbij *Clostridium difficile* de kans krijgt zich sterk te vermenigvuldigen. Bepaalde coliforme bacteriën en lactobacillen werken remmend op de groei van schimmels. Mogelijk is dit de reden, dat breed-spectrum antibiotica een candida enteritis kunnen geven.¹²⁰ Overigens hoeft verandering van de flora door antibiotica lang niet altijd met symptomen gepaard te gaan.¹²¹

Ongeveer de helft van de infecties bij patiënten met een carcinoom, die worden behandeld met cytostatica en bij wie als gevolg daarvan vaak sprake is van een granulocytopenie, wordt veroorzaakt door bacteriën uit het maagdarmkanaal, bijvoorbeeld door *Pseudomonas*. Veel van deze patiënten hebben antibiotica gehad, die de resistentie van de darmflora tegen pathogene indringers verminderen.¹²²

Wanneer antibiotica gebruikt worden, is een geringer aantal pathogene micro-organismen nodig om toch de darmen te koloniseren (ongeveer een factor 1000).¹²³

Immunosuppressiva kunnen zowel de T- als de B-celfuncties beïnvloeden. Soms zullen patiënten, die behandeld worden met immunosuppressiva, al een secundaire immunodeficientie hebben door het onderliggend lijden. Toch is bacteriële overgroei van de dunne darm zelden een probleem bij deze patiënten. Wel geven virale en schimmelinfecties problemen.¹²⁰

Bestraling kan behalve door immunosuppressie ook door epitheelbeschadiging en stenosering van de darm aanleiding geven tot bacteriële overgroei.

De invloed van het dieet op de flora van het maagdarmkanaal is bij mensen eigenlijk alleen nagegaan door onderzoek van faeces en de mondflora. De samenstelling van de faecesflora is bij volwassenen stabiel. Er is bijvoorbeeld geen duidelijke invloed van een vleesrijk of een vleesloos dieet gevonden.⁴² Er is ook geen duidelijke invloed van een elementair dieet op de

faecesflora, doch wel op de hoeveelheid ontlasting.⁴³⁻⁴⁵ Het dieet lijkt dus geen duidelijke invloed te hebben op de samenstelling van de faecale flora.

2 1 3 6 SAMENVATTING

De flora van het maagdarmkanaal wordt gekenmerkt door bacterien, die zich blijvend kunnen nestelen in bepaalde delen van het maagdarmkanaal zogenaamde autochtone bacterien, en bacterien, die slechts tijdelijk aanwezig zijn in het maagdarmkanaal zogenaamde allochtone bacterien. Het maagdarmkanaal van de pasgeborene wordt mogelijk ook bij de mens in een specifieke volgorde gekoloniseerd door bacterien afkomstig van de ouders en omgeving. Bij volwassenen lijkt de samenstelling van de flora stabiel te zijn

De aantallen en soorten bacterien in de dunne darm worden in belangrijke mate bepaald door de motiliteit, anatomische afwijkingen en de maagzuurproductie van de gastheer. De rol van immunoglobulinen wordt besproken in § 2 6 4

Bacterien beïnvloeden elkaars groei in belangrijke mate door competitie om voedingsstoffen. De vorming van toxische metabole eindproducten als korte-ketenvetzuren en H_2S , en het vermogen van adherentie aan het epitheel zijn ook van belang

Antibiotica kunnen de flora van het maagdarmkanaal drastisch wijzigen. Van immunosuppressiva en dieet lijkt het effect minder duidelijk.

2.2. AANTALLEN EN SOORTEN BACTERIËN IN HET MAAGDARMKANAAL BIJ NORMALE PERSONEN

De gemeten aantallen en soorten bacterien in de dunne darm zijn mede afhankelijk van

- het tijdstip na de maaltijd,
- de plaats van afname uit de darm,
- de methode van afnemen en vervoer,
- de methode van kweken.

In § 2.7. zal verder op deze factoren worden ingegaan. Door verschillen in methoden en door verschillen in definitie en leeftijden van normale personen zijn de literatuurgegevens niet altijd goed vergelijkbaar. In recente overzichtsartikelen^{6 12,24} worden de in tabel 2 1. beschreven aantallen bacterien genoemd, die op een bepaalde plaats in het maagdarmkanaal bij normalen werden gevonden. Deze overzichtsartikelen verwijzen alle naar 4 (of minder) auteurs.¹²⁻¹⁵ Sindsdien zijn slechts enkele publikaties verschenen,^{80,124,125} waarin methoden en resultaten redelijk te beoordelen zijn.

Tabel 2.1. Het aantal levende micro-organismen per ml maag- of darmvocht bij normale personen.

Auteur	maag	jejunum	ileum	colon
Donaldson e.a. ⁸ 1978	0-10 ³	0-10 ⁴	10 ⁵ -10 ⁸	10 ⁹ -10 ¹²
Gorbach e.a. 1967 ¹² 1981 ⁶ 1984 ²⁴	<10 ³ 0-10 ³	10 ¹ -10 ³ 0-10 ⁵	10 ³ -10 ⁷	10 ¹¹ -10 ¹² 10 ¹⁰ -10 ¹²
Isaacs e.a. ⁹ 1979		<10 ⁴		
King e.a. ⁷ 1979	<10 ³	<10 ⁵	10 ⁷ -10 ⁸	10 ¹⁰ -10 ¹¹
Drude e.a. ¹⁰ 1980		10 ³ -10 ⁴	10 ³ -10 ⁸	10 ⁸ -10 ¹²
Banwell e.a. ¹¹ 1981		10 ³ -10 ⁴	10 ⁵ -10 ⁸	10 ⁹ -10 ¹¹

2.2.1. De bacteriële flora van de maag bij normale personen

Van bovengenoemde auteurs onderzochten slechts enkelen^{12,13} het maagsap. Als er bacteriën gekweekt werden, betrof het streptococcen,¹² lactobacillen,¹² staphylococcen¹² en schimmels^{12,13} in aantallen $< 2.5 \times 10^2$ / ml maagsap. Er werden geen Enterobacteriaceae of strikt anaërobe bacteriën gevonden. Deze gegevens werden onlangs bevestigd.¹²⁶⁻¹²⁸ Bij deze laatste auteurs werd meestal steriel maagsap gevonden, als de pH kleiner was dan 4. Als er bacteriën waren, behoorden deze tot de groep van streptococcen, lactobacillen, staphylococcen en Neisseriae, waarbij gewoonlijk $< 10^3$ bacteriën/ml werden gevonden.

2.2.2. De bacteriële flora van het jejunum bij normale personen

Tabel 2.2. toont aan, dat in het jejunum bij 15-68% van de normale personen geen bacteriën werden aangetroffen. Door de gebruikte verdunningstechniek kunnen soms geen aantallen minder van 100 of 10 bacteriën geteld worden,^{12,14} zodat het begrip steriel niet geheel juist hoeft te zijn. Als bacteriën gekweekt werden uit het jejunumvocht, werden gewoonlijk minder dan 10⁶ bacteriën/ml gevonden (fig. 2.1.). De hoogste aantallen, welke

Tabel 2.2. Kweekresultaten van jejunumvocht bij normale personen.

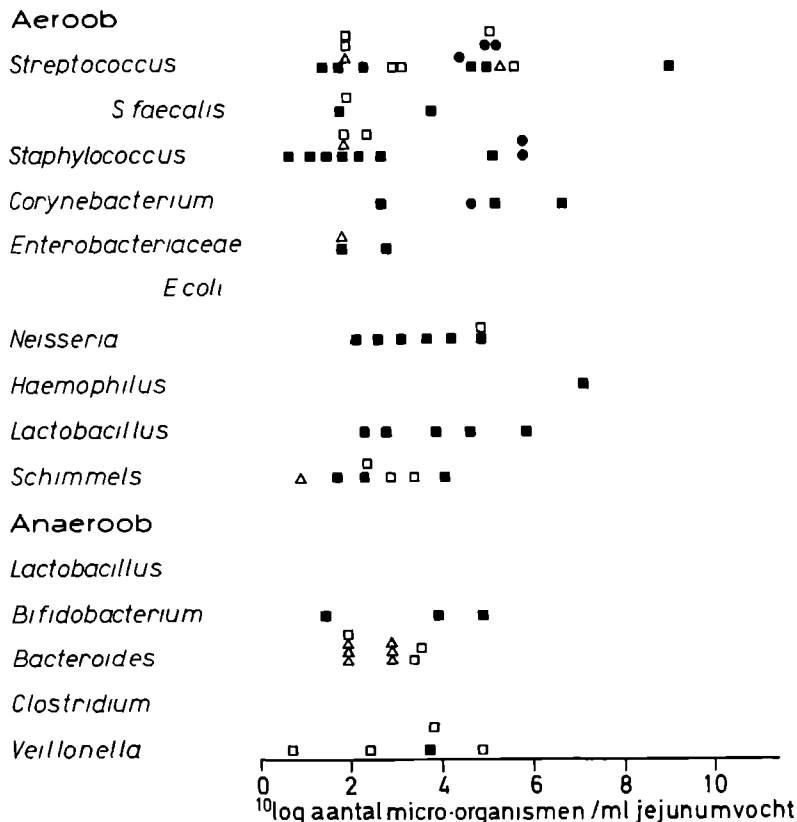
Auteur	aantal personen	leeftijd in jaren	'steriel' jejunumvocht % van totaal	plaats van afname
Kalser e.a. ¹⁵ 1966	29	19-48	35	75 cm voorbij lig. van Treitz
Gorbach e.a. ¹² 1967	13	20-40	15	0-100 cm voorbij lig. van Treitz
Drasar e.a. ¹³ 1969	25	n.v.	68	duodenum en proximale jejunum
Hamilton J.D. e.a. ¹⁴ 1970	12	18-45	'minderheid'	0-100 cm voorbij lig. van Treitz
Goldstein e.a. ⁸¹ 1973	17	n.v.	23	proximale jejunum
Dickman e.a. ¹²⁴ 1976	22	18-40	18	bij lig. van Treitz
Hamilton I. e.a. ¹²⁵ 1982	8	n.v.	50	proximale jejunum

n.v. = niet vermeld.

Tabel 2.3. Hoogste aantallen micro-organismen per ml jejunumvocht gekweekt bij normale personen.

Auteur	aeroob	anaëroob
Dellipiani e.a. ⁷⁹ 1964	10^6	0
Kalser e.a. ¹⁵ 1966	10^7	10^6
Gorbach e.a. ¹² 1967	1.6×10^4	8×10^4
Drasar e.a. ¹³ 1969	3.2×10^5	10^3
Hamilton J.D. e.a. ¹⁴ 1970	8×10^8	10^5
Hamilton I. e.a. ¹²⁵ 1982	1.6×10^5	8×10^3

Fig. 2.1. Micro-organismen gekweekt uit het jejunumvocht bij normale personen.



■ Hamilton J.D. e.a.¹⁴ (12)**

△ Drasar e.a.¹³ (8)*

□ Hamilton I. e.a.¹²⁵ (3)*

● Dellipiani e.a.⁷⁹ (4)*

* aantal onderzochte personen met groei van micro-organismen in jejunumvocht

** niet goed werd aangegeven hoeveel van de 12 onderzochte personen groei van micro-organismen hadden

bij normale personen gevonden werden, staan vermeld in tabel 2.3. Uit de gegevens van Kalser e.a.¹⁵ en Gorbach e.a.¹² kan niet goed opgemaakt worden, welke bacterie-aantallen en soorten bij de proefpersonen afzonderlijk gevonden werden. Gewoonlijk werd bij meer dan een kwart van de normale proefpersonen 10^4 of meer bacteriën/ml jejunumvocht gevonden.^{12,14,15,79,81,125} Het aantal bacteriën, dat normaal genoemd mag worden bij proefpersonen, kan op grond van de literatuurgegevens ook ze-

ker niet op minder dan 10^4 gesteld worden. Wel geldt dit misschien voor de zogenaamde faecale flora.⁷⁹ Enterobacteriaceae, Streptococcus faecalis en strikt anaerobe bacterien. De bacteriele flora in het jejunumvocht bij normale personen bestaat voornamelijk uit streptococcen, staphylococcen, lactobacillen en schimmels.

2.2.3. De bacteriele flora van het ileum bij normale personen

Het ileumvocht bij normale personen is zelden steriel.^{12,13,15,88} Figuur 2.2. geeft aan, dat de bacterietellingen in het ileum hoger zijn met waarden tot 10^9 /ml. Er worden meer strikt anaerobe bacterien en Enterobacteriaceae aangetroffen.

2.2.4. De bacteriele flora van het colon bij normale personen

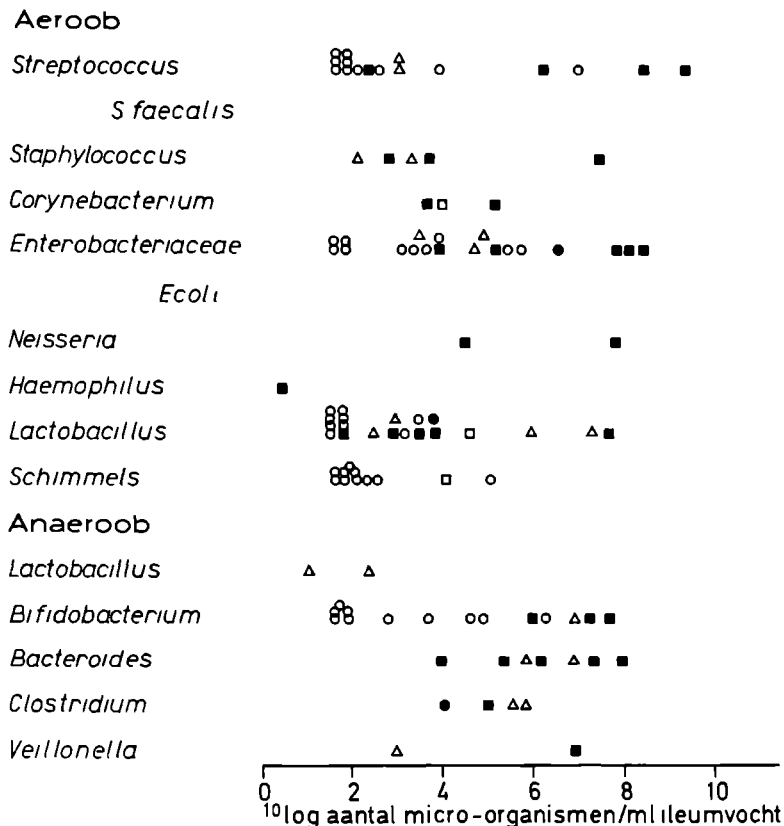
De inhoud van het colon is weinig onderzocht. In het coecum worden hoge aantallen strikt anaerobe bacterien gevonden van 10^6 - 10^9 /ml.¹² Het aantal aerobe bacterien bedroeg daar 10^6 à 10^7 /ml.¹² Door middel van een directe punctietechniek¹³⁰ werd bij een tiental patienten, die een operatie in de bovenbuik moesten ondergaan de flora van de laatste ileumlis, het coecum en colon transversum vergeleken met de faecesflora. In het ileum werden ongeveer evenveel strikt anaerobe bacterien als aerobe gevonden, respectievelijk 10^3 en $10^{4.4}$ gemiddeld. In het coecum nam het aantal anaerobe bacterien met gemiddeld een factor 10^4 toe en de aerobe met een factor 10^3 .

De faeces bevatte de hoogste concentraties (gemiddeld $10^{8.9}$ - $10^{11.3}$) bacterien/g nat gewicht, vrijwel alleen anaerobe bacterien. Aerobe bacterien worden veel minder (factor 10^3) aangetroffen. Deze kweekresultaten van de faeces komen overeen met die van anderen.^{13,31,43,45,132} In de faeces kunnen meer dan 400 soorten bacterien aangetroffen worden.¹³² Van de aerobe of facultatief anaerobe bacterien worden voornamelijk aangetroffen: Enterobacteriaceae, streptococcen, staphylococcen, lactobacillen en schimmels. De strikt anaerobe bacterien behoren voornamelijk tot de volgende groepen: Bacteroides,^{31,43,45,134} Bifidobacteria,^{43,134} streptococcen,^{31,43,134} en Eubacteria.^{23,31,43,134}

2.2.5. Samenvatting

De inhoud van de maag is gewoonlijk steriel, indien de pH minder dan 4 is. Als er bacterien worden aangetroffen, zijn dit grampositieve aerobe micro-organismen. De inhoud van het jejunum zou steriel zijn bij 15-68% van de

Fig. 2.2. Micro-organismen gekweekt uit het ileumvocht bij normale personen.



- Hamilton J.D. e.a.¹⁴ (6)**
- △ Drasar e.a.¹³ (6)*
- Dellipiani e.a.⁷⁹ (3)*
- Bently e.a.¹³⁰ (10)*

* aantal onderzochte personen met groei van micro-organismen in ileumvocht

** niet goed werd aangegeven hoeveel van de 6 onderzochte personen groei van micro-organismen hadden

normale personen. Over het aantal bacteriën, dat aangetroffen kan worden bij nuchtere gezonde personen, bestaat geen eensluidendheid. Vrijwel altijd bedraagt het aantal bacteriën echter minder dan 10^6 /ml jejunumsap. Van zogenaamde faecale micro-organismen als *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus faecalis* en strikt anaërobe bacteriën worden gewoonlijk minder dan 10^4 /ml jejunumvocht aangetroffen. De flora van de dunne darm is bij normale personen vrijwel alleen onderzocht onder de leeftijd van 45 jaar. Of bovengenoemde getallen ook gelden voor ouderen is niet bekend. In

het ileum neemt het aantal bacteriën distaalwaarts toe tot 10^6 à 10^9 . Het passeren van de ileoceecaalklep zou gepaard gaan met een stijging van het aantal bacteriën met een factor 10^4 . De faeces bevat de hoogste aantallen bacteriën (10^{11} - 10^{12} per gram nat gewicht), vrijwel alle strikt anaeroob. Aerobe bacteriën komen met een factor 10^3 minder voor in de faeces.

2.3. DE FUNCTIES VAN DE BACTERIELE FLORA IN HET MAAG-DARMKANAAL BIJ NORMALE PERSONEN

2.3.1. Kolonisatie-resistentie

Het vermogen van de flora van het maagdarmkanaal om zich teweer te stellen tegen indringers is reeds geruime tijd bekend.¹⁹ Nadat Pasteur in de tweede helft van de 19e eeuw het bacteriologisch tijdperk had ingeluid met zijn ontdekking van ziekteverwekkende kiemen, ontstond het concept van 'auto-intoxicatie'. Metchnikoff zei in 1908: 'The large intestine acting as an asylum of harmful microbes is a source of intoxication from within'. De intoxicatieverschijnselen zouden vooral veroorzaakt worden door rottingsbacteriën. In de hoop de rottingsbacteriën te doen verdwijnen is jarenlang orale therapie met lactobacillen in de mode geweest tegen aandoeningen als obstipatie, chronische diarree, spruw en eczeem. Rettger¹⁹ toonde in 1938 aan, dat alleen grote hoeveelheden bacillen tezamen met grote hoeveelheden lactose tot 90 g per dag, in staat waren de lactobacillen in de faeces te doen verschijnen. Al eerder in § 2.1.3.5. werd ingegaan op de stabiliteit van de faecale flora. In 1916 toonde Nissle¹⁹ met in vitro proeven aan, dat bepaalde colistammen een remmende invloed hadden op de groei van *Salmonella typhi*. Florey¹⁹ liet in 1946 zien, dat staphylococci in vivo de groei van difteriebacillen onderdrukten. Met het tijdperk van de antibiotica verdween de aandacht voor dit antagonisme. Het maagdarmkanaal werd lange tijd beschouwd als een goede voedingsbodem voor bacteriën, waar de gastheer geen last, doch ook geen voordeel van had. Het gebruik van antibiotica maakte echter ook ongewenste effecten van de flora duidelijk. Sommige patiënten kregen ernstige diarree, waarbij grote aantallen *Staphylococcus aureus* uit de faeces werden gekweekt. Dit stond bekend onder de naam staphylococci enteritis. De laatste jaren is duidelijk geworden, dat vrijwel alle antibiotica aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van de pseudomembraneuze colitis, veroorzaakt door overgroei van *Clostridium difficile*. Mogelijk werd de zogenaamde staphylococci enteritis ook door dit micro-organisme verwekt.¹³⁵ Gebruik van breedpectrum antibiotica kan leiden tot overgroei met *Candida albicans* in het

maagdarmkanaal. Sinds antibiotica en voor antibiotica resistente bacteriestammen van *E.coli*, *Shigella flexnerii* en *Vibrio cholerae* beschikbaar kwamen,¹⁴⁴ werd het mogelijk om de weerstand in de darm tegen pathogene micro-organismen bij proefdieren beter te bestuderen. Later werd dit nog aangevuld met onderzoek naar de weerstand van de normale flora ten opzichte van potentieel pathogene micro-organismen als *Pseudomonas*, *Candida* en sommige *E.coli* stammen.¹³⁶ De strikt anaerobe flora, die in het colon aantallen van 10^{10} à 10^{11} /g faeces bereikt, is in staat potentieel pathogene (aerobe) micro-organismen als *E.coli* tot een niet schadelijk niveau te onderdrukken.¹³⁶⁻¹³⁸ Van der Waaij e a.¹²³ voerden hiervoor het begrip kolonisatie-resistentie in. Antibiotica beïnvloeden deze kolonisatie-resistentie sterk.^{123,139} Door effecten op de peristaltiek, de mucus secretie en de afstoting van de epitheel laag wordt de invloed van de flora op de kolonisatie-resistentie nog versterkt.¹⁴⁰ Proeven met bestraalde en thymusloze muizen toonden aan, dat naast de strikt anaerobe flora het immuunsysteem van belang is voor de resistentie tegen potentieel pathogene (aerobe) micro-organismen.¹³⁷ Deze gegevens en de bijwerkingen van antibiotica bij mensen wijzen erop, dat kolonisatie-resistentie ten aanzien van potentieel pathogene micro-organismen een belangrijke functie van de flora in het maagdarmkanaal is. Het hoge percentage letale infecties, veroorzaakt door potentieel pathogene micro-organismen uit het maagdarmkanaal, bij patiënten met een sterk verminderde afweer, bevestigt dit nog eens.¹⁴¹ Door deze patiënten antibiotica te geven, die selectief de potentieel pathogene micro-organismen doden, en de kolonisatie-resistentie tegen de aerobe flora handhaven, kan het aantal letale infecties aanzienlijk verminderd worden.¹⁴²

2.3.2. Effecten van de darmflora op het lymfatisch weefsel in de darm-mucosa

Vergelijking van kiemvrije met conventionele dieren laat zien, dat de flora van het maagdarmkanaal een grote invloed heeft op het maagdarmslijmvlies.^{143,145,146} Bij kiemvrije dieren is de darmwand dunner en minder celrijk. De lamina propria bevat slechts weinig lymfocyten en mononucleaire cellen.¹⁶ Plasmacellen worden bijna niet aangetroffen.¹⁷ Het aantal intra-epitheliale lymfocyten is eveneens verminderd.¹⁶ De Peyer'se plaques zijn kleiner en bevatten minder kiemcentra.^{17,18} en het darmsecreet bevat minder immunoglobulinen.¹⁶ Na het toedienen van de flora van conventionele muizen aan kiemvrije dieren herstelt het aantal IgA producerende cellen zich,¹¹⁷ evenals de morfologische afwijkingen (zie § 2.5.1.) Niet goed bekend is, of de strikt anaerobe bacteriën alléén in staat

zijn de vorm en functie van de darmwand te normaliseren. Wel zijn er aanwijzingen, dat potentieel pathogene micro-organismen, zoals Enterobacteriaceae, streptococcen, staphylococcen en schimmels, IgA productie induceren.^{137,147}

Bij kinderen met een dubbelloops anus praeter-naturalis bleek in het slijmvlies van het distale deel van het colon, waar geen faeces doorheen ging, het aantal IgA en IgM producerende cellen aanzienlijk afgenomen te zijn. Het veel lagere aanbod van bacteriele antigenen speelt hierbij waarschijnlijk een grote rol.¹⁴⁸

De laatste jaren is duidelijk geworden, dat na contact met (bacteriele) antigenen kleine lymfocyten van de Peyer'se plaques verhuizen naar de mesenteriale lymfeklieren, waar ze een differentiatieproces tot immunoblasten ondergaan. Afgevoerd via de ductus thoracicus, waar ongeveer 75% van de lymfoïde cellen IgA produderende immunoblasten zijn, komen zij in de grote circulatie en verschijnen daarna weer in de lamina propria van de darm, waar ze gerijpt tot plasmacellen, IgA produceren.^{20,149,151} Het aantal IgA producerende cellen hangt samen met de concentratie van het antigeen ter plaatse.^{148,150,152} Het is ook duidelijk geworden, dat bovengenoemde lymfocyten niet alleen als plasmacellen in de lamina propria van de darm gaan functioneren, maar ook in de mammae, traanwegen, luchtwegen en mogelijk in de tractus urogenitalis. De lamina propria van bronchi van bestraalde konijnen kan opnieuw bevolkt worden met lymfocyten afkomstig uit de Peyer'se plaques. Lymfatisch weefsel uit de bronchi kan de lamina propria van de dunne darm weer bevolken met IgA bevattende cellen.¹⁵³ Zwangere konijnen, die per os besmet worden met dinitrophenyl (DNP) gehecht aan pneumococcen, maken immunoglobulinen gericht tegen DNP, die uitgescheiden worden in het colostrum.²⁰ Vrijwilligers, die oraal besmet worden met *Streptococcus mutans*, ontwikkelen antilichamen tegen deze stam in traan- en speekselvocht, terwijl in het bloed geen aantoonbare antilichamen zijn.¹⁵⁴ Een tweede orale toediening van *Streptococcus mutans* deed een snelle en sterke stijging van antilichamen in secreten tegen deze stam ontstaan. Nog niet geheel duidelijk is, of er sprake is van transport van IgA van de darmmucosa via de bloedbaan naar andere slijmvliezen,¹⁵⁵ of alleen van een verhuizing van IgA producerende cellen.

De uitscheiding van antistoffen in het zog tegen potentieel pathogene micro-organismen in het maagdarmkanaal van de moeder beschermt de baby.¹⁵⁶

2.3.3. Metabole functies van de darmflora bij normale personen

De flora heeft niet alleen invloed op het afweerapparaat van het maagdarm-

kanaal. Bij kiemvrije dieren is het totale oppervlak van de dunne darm kleiner,¹⁵⁷ het aantal mitosen lager en duurt de verschuiving van de cellen uit de cryptebodem naar de top van de villi langer.^{16,158} De hoogte van de microvilli is ook groter.¹⁶ Het coecum van kiemvrije knaagdieren is relatief groot.¹⁵⁹ Wanneer kiemvrije proefdieren besmet worden met strikt anaerobe en aerobe bacteriën,¹⁴⁷ ontstaat het beeld van een chronisch ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, plasmacellen, monocyten, macrofagen en polynucleaire cellen. Het is niet duidelijk, in hoeverre absorptieprocessen door de flora in de dunne darm beïnvloed worden. Er zijn aanwijzingen, dat kiemvrije dieren glucose, xylose en thiamine efficiënter resorberen.¹⁶⁰

Sommige bacteriën zijn in staat vitaminen te synthetiseren zoals vitamine K, vitamine B₁₂, foliumzuur, pyridoxine, nicotinezuur, panthoateenzuur en riboflavine.⁴⁷ Een deel van deze vitaminen wordt ook door de bacteriën zelf weer gebruikt. In hoeverre deze vitaminen de gastheer ten goede komen, is niet goed bekend. Antibioticagebruik zou bij ondervoede mensen aanleiding kunnen geven tot bloedingen door onvoldoende vitamine K productie.^{161,162}

Suikers zoals saccharose en lactose zullen bij normale personen in de proximale dunne darm geabsorbeerd worden en nauwelijks in aanraking komen met bacteriën. Meer samengestelde koolhydraten zoals zetmeel worden niet altijd geheel geresorbeerd in de dunne darm.¹⁶³ In het colon afgebroken door bacteriën kunnen korte-keten-vetzuren en gasen als H₂, CH₄ en CO₂ ontstaan, die de oorzaak kunnen zijn van buikpijnklasten en diarree, wanneer de productie van deze stoffen excessief is.

Bij normale personen worden enkele grammen vet en vetzuren per dag met de faeces uitgescheiden. Deze kunnen onder andere afkomstig zijn van bacteriën. Mogelijk spelen korte-keten-vetzuren een rol als voedingsbron voor de colonmucosa,¹⁶⁴ naar analogie van zulke processen in het rumen van het rund.

Bacteriele omzetting van eiwit kan leiden tot de vorming van ammoniak en aromatische verbindingen zoals indol. Het gunstige effect van antibiotica bij chronisch leverlijden wijst erop, dat bacteriën een rol spelen bij de vorming van toxische producten in het maagdarmkanaal.

Bacteriën hebben ook een duidelijk effect op het galzuurmetabolisme door deconjugatie van de galzuren en omzetting van primaire in secundaire galzuren.²³

Niet alleen galzuren, maar ook sommige geslachtshormonen ondergaan een enterohepatische kringloop.²⁴ Het meest is hierover bekend van de oestrogenen. Ongeveer 60% van de circulerende oestrogenen wordt in de gal uitgescheiden als glucuroniden of sulfaten. Studies met gemerkt oes-

triol toonden aan, dat dit steroid na intraveneuze toediening geconjugeerd wordt in de lever tot oestriol-3-sulfaat-16-glucuronide. Deze verbinding wordt in de darm gesplitst onder invloed van bacteriele glucoronidasen en sulfatasen. De mucosacel neemt oestriol weer op en kan dit opnieuw conjugeren tot oestriol-3-glucuronide, wat niet in de enterohepatische kringloop meer wordt opgenomen, maar wordt uitgescheiden in de urine. Omdat deze vorm van glucuronidering alleen in de mucosa zelf optreedt, wijst de aanwezigheid van deze stof in de urine op oestrogeenabsorptie in het distale deel van het darmkanaal. Toediening van antibiotica doet de uitscheiding van deze verbinding in de urine aanzienlijk afnemen. Mogelijk zijn antibiotica ook verantwoordelijk voor sommige 'pill-failures'.^{165,166}

De werkzaamheid van sommige geneesmiddelen als Salazopyrine[®], digoxine, anthrachinonlaxantia wordt eveneens bepaald of beïnvloed door de bacteriele flora.^{21,22,24,167}

2.3.4. Samenvatting van de functies van de flora in het maagdarmkanaal bij normale personen

De flora van het maagdarmkanaal is met name distaal in de dunne darm en in het colon stabiel van samenstelling en vormt een belangrijke barrière tegen potentieel pathogene micro-organismen. De strikt anaerobe flora levert aan deze kolonisatie-resistentie de belangrijkste bijdrage

Sommige bacteriën brengen de darmmucosa in een toestand van lichte chronische 'ontsteking' en zijn ook verantwoordelijk voor de aanwezigheid van antistoffen tegen potentieel pathogene micro-organismen in andere organen, zoals de borstklieren, de traanklieren en het slijmvlies van de luchtwegen. De antistofproductie is afhankelijk van de antigeenconcentratie in de darm.

De bacteriele flora van het maagdarmkanaal heeft een belangrijke invloed op de stofwisseling van galzuren, geslachtshormonen en van sommige geneesmiddelen.

Bacteriën spelen ook een rol bij de afbraak van minder goed verteerbare koolhydraten en de splitsingsprodukten leveren een bijdrage aan de energievoorziening van het colonepitheel.

2.4. BACTERIELE OVERGROEI: DEFINITIE, OORZAKEN EN SAMENSTELLING VAN DE BACTERIËLE FLORA

2.4.1. Definitie van bacteriele overgroei in de dunne darm

Hoewel reeds in de vorige eeuw de eerste patiënte met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm is beschreven, is er nog geen eensluidende mening over de naamgeving van het syndroom en over de criteria voor het stellen van de diagnose. Het syndroom is bekend onder de volgende namen.

- blind loop syndrome^{81,162,168-170}
- stagnant loop syndrome^{69,78,86,171}
- contaminated small bowel syndrome^{9,172,173}
- stasis syndrome⁵⁹
- bacterial overgrowth syndrome^{7,14,133,174,175}

In de meer recente literatuur wordt gewoonlijk gesproken over bacterial overgrowth syndrome.

Niet duidelijk is, aan welke aantallen bacteriën bij het syndroom van de bacteriele overgroei in de dunne darm gedacht moet worden. In § 2.2 is al ingegaan op de verschillende getallen, die voor normale personen worden opgegeven. Veel auteurs geven geen criterium aan, op grond waarvan zij besluiten de term bacteriele overgroei te gebruiken. Andere auteurs hanteren als criterium een verhoogd aantal zogenaamde faecale micro-organismen in de dunne darm, waaronder gewoonlijk verstaan worden *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus faecalis* en strikt anaerobe bacteriën als *Bacteroides*. Soms geven auteurs zelfs verschillende criteria op voor bacteriele overgroei.^{7,61,133} Deze gegevens zijn samengevat in tabel 2.4. Gezien de verschillende uitkomsten, die worden gepresenteerd, zou ook steeds aangegeven moeten worden, welke afname- en kweektechnieken gebruikt worden en over welke soorten micro-organismen gesproken wordt. Dit gebeurt echter lang niet altijd.

Het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm wordt gekenmerkt door verschijnselen van malabsorptie. Sommigen stellen, dat alleen van het syndroom van bacteriele overgroei gesproken mag worden, wanneer er sprake is van malabsorptie van vet en vitamine B₁₂.^{9,46,81,166,170,173} Vooral in de oudere literatuur wordt hierop de nadruk gelegd. De laatste jaren is duidelijk geworden, dat ook malabsorptie van koolhydraten, eiwitten en ijzer het gevolg kan zijn van bacteriele overgroei. Malabsorptie van de verschillende voedingsstoffen hoeft niet altijd in dezelfde mate aanwezig te zijn. Een enkele maal wordt pas gesproken van bacteriele overgroei, als een goede reactie op een antibioticum optreedt.^{9,46} In de

Tabel 2.4. Criteria voor bacteriële overgroei: micro-organismen per ml jejunumvocht.

Auteur	
Dellipiani e.a. ⁷⁹ 1964	$>10^4$ faecale micro-organismen
Drasar e.a. ¹³ 1969	$>10^3$ faecale micro-organismen
Hamilton J.D. e.a. ¹⁴ 1970	$>10^4$ faecale micro-organismen
Prizont e.a. ⁷⁵ 1970	$>10^5$ faecale micro-organismen
Browning e.a. ⁷¹ 1974	$\geq 10^5$ faecale micro-organismen
Frederiksen e.a. ⁷⁷ 1976	$>10^6$ faecale micro-organismen
Outrijve van e.a. ¹³¹ 1978	$\geq 10^4$ micro-organismen
Farivar e.a. ⁶⁹ 1979	$>10^5$ micro-organismen
King e.a. ¹³³ 1980	$>10^6$ micro-organismen
Tandon e.a. ⁸⁶ 1980	$>10^5$ micro-organismen
Banwell e.a. ¹¹ 1981	$>10^6$ micro-organismen
Hamilton I. e.a. ¹²⁵ 1982	$>10^6$ micro-organismen

volgende paragrafen wordt met bacteriële overgroei een abnormaal hoog aantal bacteriën in de dunne darm bedoeld. Wanneer tevens malabsorptie aanwezig is, zal gesproken worden van het syndroom van de bacteriële overgroei.

2.4.2. Oorzaken van bacteriële overgroei in de dunne darm

Bij acute infecties door bepaalde E.coli-stammen of *Vibrio cholera* komen tijdelijk te hoge aantallen bacteriën in de dunne darm voor. Gewoonlijk

Tabel 2.5. Oorzaken van bacteriele overgroei*

I Afwijkingen, die stase van dunne-darminhoud kunnen geven,

- a. postoperatief:
 - B-II resectie^{14,61,72,77-80,88,131,176-179}
 - B-I resectie^{72,74,78-80,88,131,176-179}
 - truncale vagotomie^{14,61,71,72}
 - gastro-enterostomie^{14,79,179}
 - na aanleg van een blind eindigende dunne-darmlis^{14,69,78-83,177}
- b. stenosen, die geen gevolg zijn van operatief ingrijpen:
 - ziekte van Crohn^{14,69,75,83,84,88,179}
 - bestralingsenteritis^{61,81}
 - tuberculose⁸⁶
 - congenitale dunne-darmatresie⁴¹
- c. divertikels:
 - solitair⁸⁷
 - multipel^{14,72,81,88-92}
- d. chronische intestinale pseudo-obstructie:
 - idiopatisch^{14,58-63,180}
 - secundair:
 - sclerodermie^{57,61,64-69}
 - diabetische neuropathie⁷⁰
 - darmspruw^{14,73,74,181}
 - Ehlers-Danlos syndroom⁷⁶

II Afwijkingen met verminderde afweer tegen bacteriele kolonisatie, anders dan onder I genoemd,

- achloorhydrie^{13,61,79,80,93,94,179}
- hypogammaglobulinemie^{94,182-184}
- mucoviscidose^{14,73,181}

III Andere afwijkingen, waarbij bacteriële overgroei is beschreven,

- tropische spruw¹⁸⁵
- levercirrhose¹⁸⁶
- pancreasinsufficiëntie^{14,61}
- darmfistels^{13,14,69,177}
- cholangitis¹⁶⁹

* Alleen aandoeningen, waarbij een jejunumkweek bacteriele overgroei aantoonde, zijn vermeld.

wordt dit niet gerangschikt onder bacteriele overgroei.

Bij sommige patiënten kunnen meer factoren gelijktijdig een rol spelen, zoals bijvoorbeeld na een maagresectie. De zuurproductie in de maag neemt dan sterk af, de verblijftijd van voedsel in de maag wordt gewoonlijk verkort, er kunnen motiliteitsstoornissen in de dunne darm optreden en de aanvoerende lis kan als een 'stagnant loop' gaan functioneren. Bij

sommige aandoeningen is het mechanisme, dat ten grondslag ligt aan het ontstaan van bacteriele overgroei, niet goed bekend.

Het syndroom van de bacteriele overgroei is het meest bekend geworden bij aandoeningen, die gepaard kunnen gaan met stase van de dunne-darminhoud. De aandoeningen, die gepaard kunnen gaan met bacteriele overgroei in de dunne darm, staan vermeld in tabel 2.5.

2.4.3. Samenstelling van de flora bij patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm

Bij enkele aandoeningen, die met bacteriele overgroei gepaard kunnen gaan, is uitvoeriger onderzoek verricht naar aantallen en soorten bacterien in de proximale dunne darm. De gegevens moeten met enige reserve beoordeeld worden, gezien de verschillen in kweek- en afnametechnieken.

2.4.3.1. DE FLORA IN DE PROXIMALE DUNNE DARM NA MAAGCHIRURGIE

Maagchirurgie leidt gewoonlijk tot reductie van de maagzuurproductie. Daarbij zal de pylorusfunctie vaak verdwijnen of veranderd zijn, zodat de inhoud van de maag snel in de dunne darm terecht komt en bacterien de kans krijgen levend de dunne darm te bereiken. Wanneer tevens een (truncalc) vagotomie verricht is, kan de motiliteit van het maagdarmkanaal veranderen. Een aanvoerende lis na een BII maagresectie kan eveneens een bron zijn van bacteriele besmetting van de proximale afvoerende dunne-darmlussen. De resultaten van bacteriologisch onderzoek van de inhoud van de efferente lis zal dus in meer of mindere mate door het type operatie bepaald kunnen worden. In tabel 2.6. zijn de bacteriologische gegevens samengevat. Het criterium voor abnormale bacteriegroei blijkt te variëren van meer dan 10^3 tot meer dan 10^6 bacterien/ml jejunumvocht en sommige auteurs zijn alleen geïnteresseerd in zogenaamde faecale micro-organismen. Behalve Greenlee e.a.¹⁷⁶ en Drasar e.a.¹⁷⁷ maakt geen van de auteurs onderscheid tussen een BI en een BII resectie. Soms is er tevens een truncalc vagotomie verricht. Greenlee e.a.¹⁷⁶ vonden bij alle patienten met een BI en BII resectie een te hoog aantal bacterien zowel aeroob als strikt anaeroob. Bij patienten met een BI of BII resectie wordt door anderen een verhoogd aantal bacterien gevonden in 16-100% met een gemiddelde van 70%. Maagresectie lijkt vaker gepaard te gaan met bacteriele overgroei dan vagotomie en gastroenterostomie. Browning e.a.⁷¹ gingen na, of er verschil was tussen patienten, die een vagotomie met gastroenterostomie en een vagotomie met een pyloroplastiek hadden ondergaan. Bij patienten met een vagotomie en gastroenterostomie was er in 50% overgroei en met een vagotomie en pyloroplastiek slechts in 9%. Mogelijk wordt dit

Tabel 2.6. De relatie tussen de soort maagoperatie en bacteriële overgroei.

Auteur	BI + BII resectie			vagotomie			gastro- enterostomie			criterium voor bact. overgroei
	n	+	%	n	+	%	n	+	%	
Dellipiani e.a. ⁷⁹ 1964	9	4	45				6	3	50	$\geq 10^4$ /ml (faecale micro-organismen)
Gray e.a. ⁸⁰ 1967	9	5	56							n.v.
Tabaqchali e.a. ⁷⁸ 1968	15	14	93							n.v.
Drasar e.a. ¹⁷⁷ 1969	48	32	66	4	4	100	3	3	100	$> 10^3$ /ml
Hamilton J.D. e.a. ¹⁴ 1970	12	2	16	3	1	33	1	0	0	$> 10^4$ /ml (faecale micro-organismen)
Greenlee e.a. ¹⁷⁶ 1971	20	20	100							$> 10^5$ /ml
Hoffbrand e.a. ¹⁷⁸ 1971	29	18	62							?
Pedersen e.a. ¹⁷⁹ 1973	5	4	80				2	0	0	$\geq 10^4$ /ml
Browning e.a. ⁷¹ 1974	14	7	50	25	8	32				$\geq 10^5$ /ml (faecale micro-organismen)
Outrijve van e.a. ¹³¹ 1978	31	25	81							$> 10^5$ /ml
King e.a. ⁶¹ 1979	4	4	100	3	3	100				$> 10^6$ /ml
Totaal	196	135	69	35	16	46	12	6	50	

n = aantal patiënten

+ = aantal patiënten met bacteriële overgroei

n.v. = niet vermeld

Vagotomie = vagotomie uitgezonderd "highly selective vagotomy" (HSV)

verschil verklaard door de aanwezigheid van een 'stagnant loop'. Bacteriële overgroei in de afferente lis na een BII resectie, die klinisch van enig belang is, kan voorkomen.¹⁸⁸ Omdat bij een BI resectie echter ook hoge aantallen bacteriën voorkomen, is dit zeker niet de enige factor. Bij honden

worden geen verhoogde aantallen bacteriën in de dunne darm gevonden na een HSV.⁹⁸

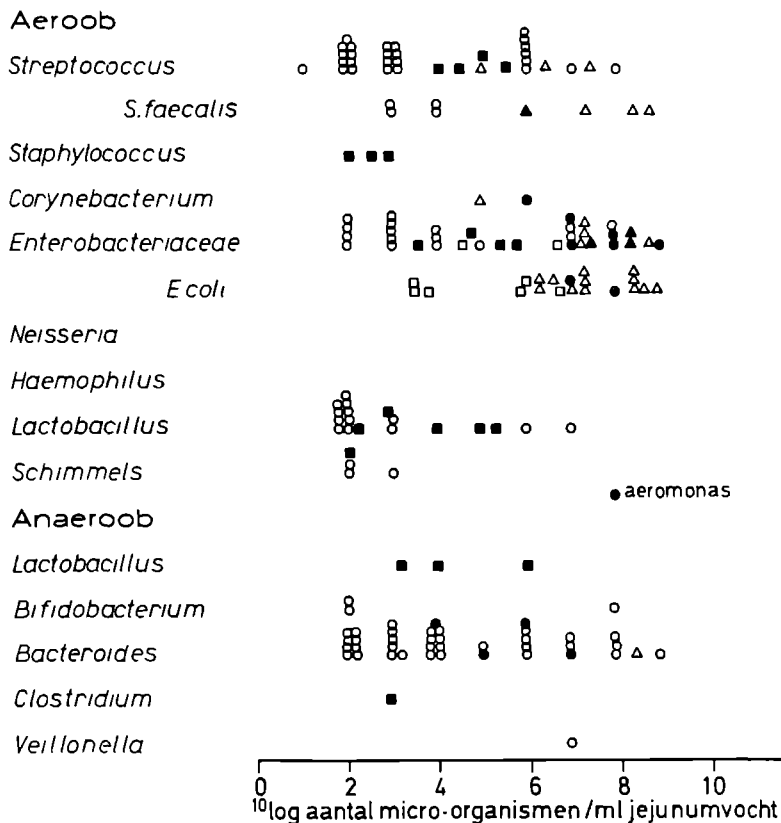
De voorlopige conclusie kan zijn, dat na een BI en BII resectie het meest frequent bacteriele overgroei wordt gevonden, gevolgd door een gastroenterostomie al dan niet met een truncale vagotomie en het minst frequent bij vagotomie met pyloroplastiek. Alleen wanneer grotere groepen onderzocht zouden worden en de mate van zuurproductie, motiliteitsstoornissen en type operatie bekend zijn, zal er meer bekend kunnen worden over het effect van het type operatie op de frequentie van bacteriele overgroei. Wanneer naar soorten bacteriën wordt gekeken, zijn er slechts weinig auteurs, die aerobe en strikt anaerobe technieken vermelden en voldoende gegevens over de typen bacteriën geven. De gegevens zijn samengevat in figuur 2.3. Van Outrijve¹³¹ vond bij 24 van de 25 patiënten een toename van aerobe en van facultatief anaerobe bacteriën boven 10^5 /ml jejunumvocht en slechts bij 3 van de 25 patiënten een toename van de strikt anaerobe bacteriën zoals Clostridia en Corynebacteriën. Greenlee e.a.¹⁷⁶ vonden bij alle patiënten in gelijke mate een toename van strikt anaerobe en aerobe bacteriën van 10^6 - 10^{10} micro-organismen/ml jejunumvocht. Alle auteurs zijn het eens over een toename van de Enterobacteriaceae na BI en BII resecties, doch zijn minder eenstemmig over de toename van de aantallen en soorten strikt anaerobe bacteriën.

2.4.3.2 DE FLORA BIJ PATIENTEN MET DIVERTICULOSE VAN DE DUNNE DARM

Malabsorptieverschijnselen door bacteriele overgroei bij stase in de dunne darm stonden in de oudere Engelse literatuur bekend als blind loop of stagnant loop syndrome. Deze was gewoonlijk het gevolg van een striktuur door tuberculose, enterostomie of een enterocolostomie.¹⁶² In 1956 konden uit de literatuur 56 gevallen worden verzameld.¹⁸⁷ TBC is in westerse landen vrijwel verdwenen. Strikturen en blinde lissen zullen vooral nog voorkomen bij de ziekte van Crohn. Naar de bacteriele flora in de dunne darm is bij de ziekte van Crohn slechts sporadisch onderzoek gedaan,^{84,85,88} waarbij dan nog onvoldoende aangegeven is of er sprake was van strikturen of van blinde lissen in de dunne darm. Bacteriologisch onderzoek is slechts sporadisch gedaan bij blinde lissen of strikturen^{13,79,80,85,88} en laten weinig conclusies toe door verschillen in plaats en uitgebreidheid van de afwijkingen. Meer onderzoek is er gedaan naar een andere vorm van stase in de dunne darm, de dunne-darmdivertikel(s).

Divertikels kunnen solitair of multipel voorkomen. Hoewel zeer grote solitaire divertikels aanleiding kunnen geven tot bacteriele overgroei⁸⁷, is dit toch zeldzaam,¹⁸⁹ in tegenstelling tot multipale divertikels van de

Fig. 2.3. Micro-organismen gekweekt uit het jejunumvocht bij patiënten met BI of BII-resectie.

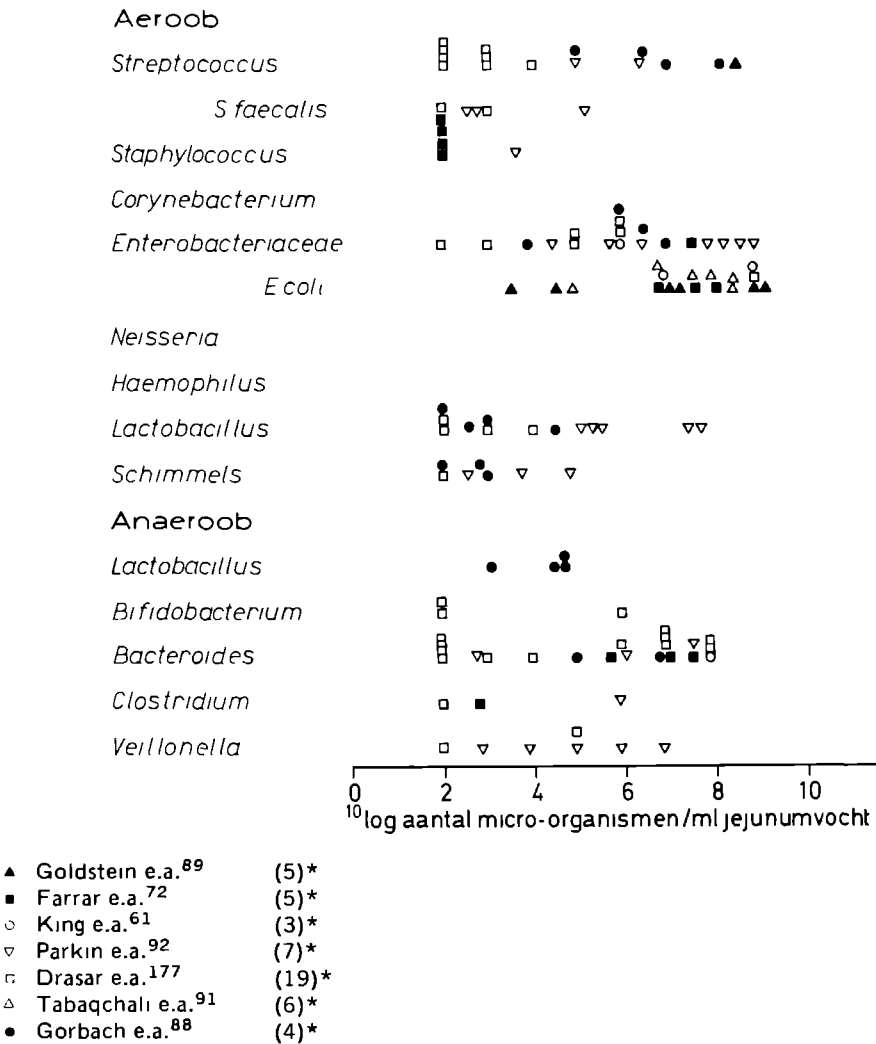


- King e.a.⁶¹ (4)*
- Drasar e.a.¹⁷⁷ (43)*
- Dellipiani e.a.⁷⁹ (7)*
- △ Tabaqchali e.a.⁹¹ (15)*
- ▲ Farrar e.a.⁷² (3)*
- Gorbach e.a.⁸⁸ (4)*

* aantal onderzochte patiënten met groei van micro-organismen in jejunumvocht

dunne darm. Sommigen menen, dat er bij diverticulosis van de dunne darm niet alleen sprake is van stase in het divertikel, doch ook van een verstoorde propulsie van de dunne-darminhoud, zoals beschreven is bij de chronische intestinale pseudo-obstructie.^{190,191} Door enkele auteurs is bacteriologisch onderzoek van de dunne-darminhoud gedaan bij diverticulosis.^{61,69,72,78,79,88,91,92,178} Van de auteurs, die zowel aërobe als strikt anaërobe bacteriën hebben gekweekt, staan de gegevens in figuur 2.4. On-

Fig. 2.4. Micro-organismen gekweekt uit het jejunumvocht bij patiënten met diverticulosis jejuni.



* aantal onderzochte patiënten met groei van micro-organismen in jejunumvocht

geveer drievierde van de patiënten voldeden aan het criterium voor bacteriele overgroei van de auteurs. De meeste patiënten hadden Enterobacteriaceae. In minder hoge aantallen kwamen streptococci, lactobacilli en bacteroidesoorten voor.

2.4.3.3. DE FLORA IN DE DUNNE DARM BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCHE INTESTINALE PSEUDO-OBSTRUCTIE

Chronische intestinale pseudo-obstructie wordt gekarakteriseerd door een belemmerde voortgang van de dunne-darminhoud, zonder dat er sprake is van een mechanische obstructie van het lumen. Deze patiënten vormen een geschikte groep om de invloed van de motiliteit op de bacteriegroei in de dunne darm na te gaan. Voor details wordt verwezen naar het artikel van Schuffler e.a. (1981),¹⁸⁰ die de tot dan bestaande literatuurgegevens samengevat hebben en zelf daaraan een serie van 27 patiënten toevoegden. De aandoening kan zich beperken tot het duodenum, doch ook uitgebreid zijn van oesophagus tot en met colon. Slechts bij een beperkt aantal patiënten is bacteriologisch onderzoek van de dunne-darminhoud gedaan. De gegevens zijn samengevat in figuur 2.5. Het betreft vermoedelijk patiënten, die geselecteerd zijn op grond van verschijnselen van malabsorptie. Allen hadden dan ook bacterie-aantallen van meer dan 10^6 /ml jejunumvocht. Overwegend werden er weer Enterobacteriaceae en in mindere mate strikt anaërobe bacteriën als Bacteroides gevonden.

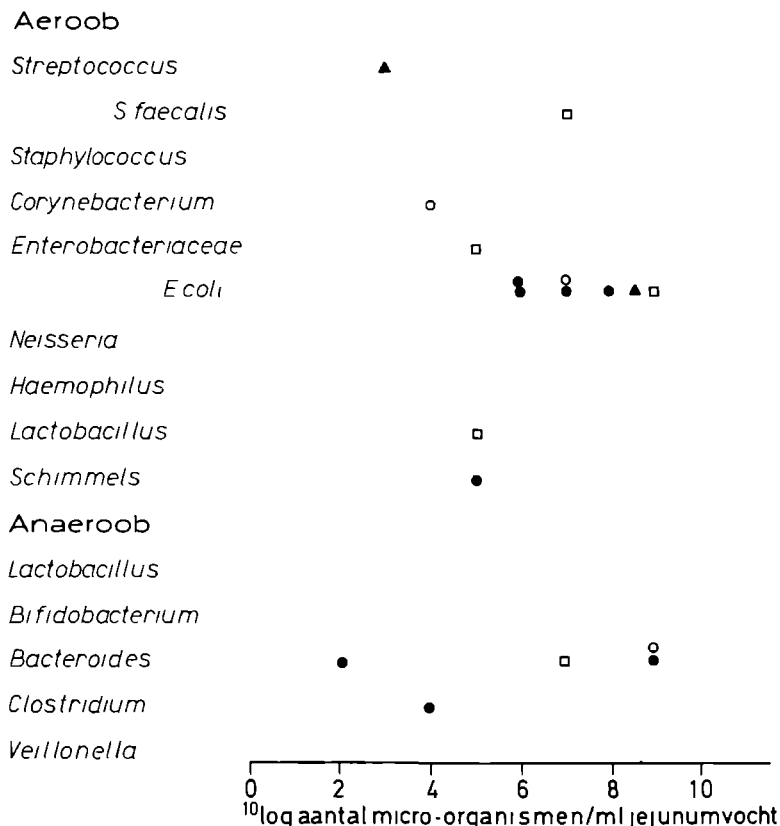
2.4.3.4. DE FLORA IN DE DUNNE DARM BIJ PERSONEN MET ACHLOORHYDRIE

Personen met achloorhydrie zijn bij uitstek geschikt om de invloed van maagzuur op de bacteriesamenstelling in de dunne darm na te gaan. Toch zijn er maar weinig goed gedocumenteerde gegevens bekend over de jejunumflora bij achloorhydrie. In figuur 2.6. zijn de gegevens van 12 personen samengevat. Bij ongeveer 40^{13,79}-80%⁹³ werd een verhoogd aantal bacteriën gevonden. Er werden vooral aëroben gevonden. Bij een belangrijk deel is de dunne-darminhoud alleen op faecale micro-organismen onderzocht.⁷⁹ Er is dan ook niet goed een uitspraak te doen over welke typen anaërobe bacteriën eventueel overheersen. Wanneer de gegevens van Sherwood e.a.⁹³ over 9 patiënten erbij betrokken worden, dan zou het voornamelijk om een toename van streptococci gaan. De aantallen bacteriën kwamen gewoonlijk niet hoger dan 10^7 /ml jejunumvocht.

2.4.3.5. DE FLORA IN DE DUNNE DARM BIJ PATIËNTEN MET EEN IDIOPATISCHE VERWORVEN HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

Patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie op latere leeftijd zouden geschikt zijn om de invloed van immunoglobulinen op de samenstelling van de flora in het maagdarmkanaal na te gaan. Een deel van deze patiënten heeft ook een achloorhydrie. Voor de interpretatie van de bacteriologische gegevens zou dan ook bekend moeten zijn, wat de zuurproductie bij deze patiënten is. Dit werd zelden vermeld. In figuur

Fig. 2.5. Micro-organismen gekweekt uit het jejunumvocht bij patiënten met intestinale pseudo-obstructie.



- King e.a.⁶¹ (3)*
- ▲ Salen e.a.⁶⁶ (1)*
- Manicourt e.a.⁶⁰ (1)*
- Sherr e.a.⁶⁴ (1)*

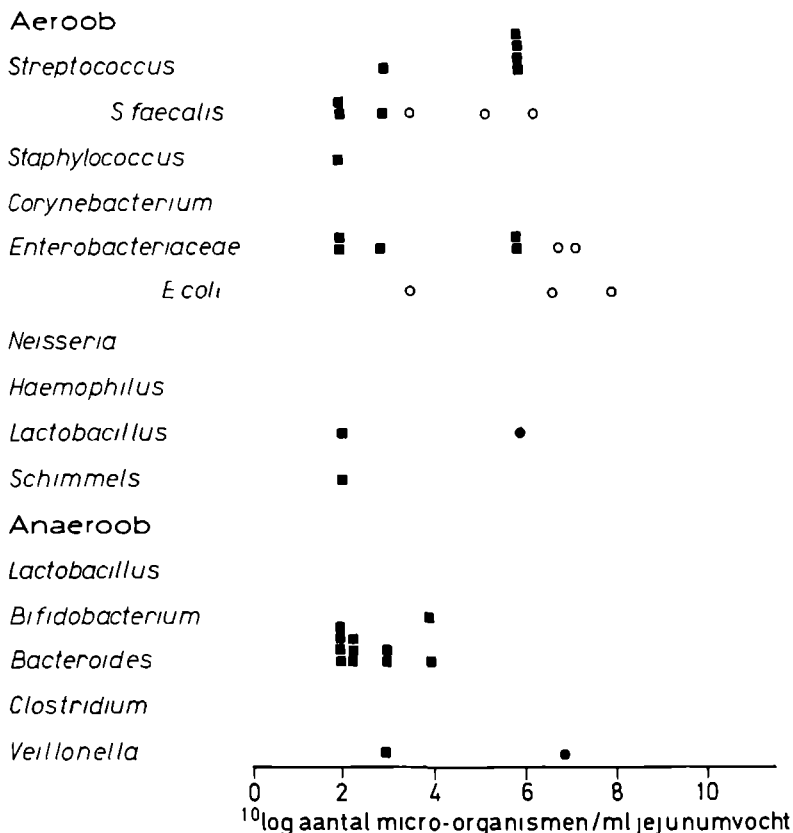
* aantal onderzochte patiënten met groei van micro-organismen in jejunumvocht

2.7. zijn de gegevens van 23 patiënten bijeen gezet. Bij 60-80% van de patiënten wordt een verhoogd aantal bacteriën in het jejunumvocht aangetroffen. Gewoonlijk worden minder dan 10^8 bacteriën/ml jejunumvocht gevonden. Er is een toename van Enterobacteriaceae en streptococci. In mindere mate werden strikt anaërobe bacteriën gevonden.

2.4.3.6. SAMENVATTING

Na een BI en BII resectie wordt gemiddeld bij 70% van de patiënten een verhoogd aantal bacteriën in het jejunumsap gevonden. Minder frequent

Fig. 2.6. Micro-organismen gekweekt uit het jejunumvocht bij personen met achloorhydrie.



- King e.a.⁶¹ (1)*
- Dellipiani e.a.⁷⁹ (6)*,**
- Drasar e.a.¹³ (5)*

* aantal onderzochte personen met groei van micro-organismen in jejunumvocht

** personen alleen onderzocht op faecale micro-organismen

worden verhoogde aantallen bacteriën gevonden na een gastro-enterostomie of een vagotomie met pyloroplastiek. Bij drie van de vierde van de patiënten met diverticulosis jejuni wordt een verhoogd aantal bacteriën in het jejunumsap gevonden. Er zou vooral een toename van Enterobacteriaceae en in mindere mate van strikt anaerobe bacteriën gevonden worden. Goed gedocumenteerd onderzoek naar bacteriële overgroei bij patiënten met chronische intestinale pseudo-obstructie is te spaarzaam verricht om conclusies toe te laten. Bij 40-80% van de personen met achloorhydrie wordt een verhoogd aantal bacteriën in het jejunumsap gevonden. Er zou vooral een

Fig. 2.7. Micro-organismen gekweekt uit het jejunumvocht bij patiënten met hypogammaglobulinemie.

Aeroob

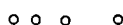
Streptococcus



S faecalis



Staphylococcus



Corynebacterium

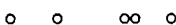
Enterobacteriaceae



E coli



Neisseria



Haemophilus

Lactobacillus



Schimmels

Anaeroob

Lactobacillus

Bifidobacterium

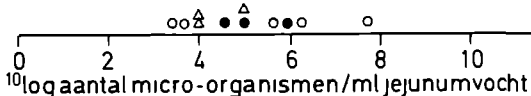


Bacteroides



Clostridium

Veillonella



- Parkin e.a.⁹⁴ (5)*
- Hersh e.a.¹⁸³ (6)*
- Ament e.a.¹⁸⁴ (9)*
- △ Brown e.a.¹⁸² (3)*

* aantal onderzochte patiënten met groei van micro-organismen in jejunumvocht

toename zijn van het aantal streptococci. Bij 60-80% van de patiënten met hypogammaglobulinemie worden verhoogde aantallen bacteriën in het jejunumsap gevonden. Er is vooral een toename van het aantal streptococci, Enterobacteriaceae en in mindere mate van het aantal strikt anaërobe bacteriën.

2.5. METABOLE GEVOLGEN VAN BACTERIELE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM

De vertering en resorptie van voedselbestanddelen vindt bij normale personen voornamelijk plaats in de proximale dunne darm. Alleen vitamine B₁₂ wordt in de laatste ileumlis opgenomen. In de proximale dunne darm is bij normale personen het aantal bacteriën laag. Van deze aantallen zijn geen nadelige gevolgen bekend. Wel spelen distaal in de dunne darm bacteriën een belangrijke rol bij het metabolisme van galzuren, sommige geneesmiddelen en geslachtshormonen.

Overgroei van bacteriën in de dunne darm kan gepaard gaan met ernstige verschijnselen van malabsorptie.^{14,61,62,64,72,89,90,92,180,192,192,218} Dit zou het gevolg kunnen zijn van gebruik van het voedsel van de gastheer door bacteriën en/of verstoring van de verteringsprocessen in het lumen en/of een gestoorde opname door de mucosacellen. Omdat noch de absolute aantallen, noch de delingssnelheid van de bacteriën in de dunne darm bekend is, is het voedselgebruik slechts bij benadering te schatten. Het gebruik van koolhydraten en eiwitten is door sommige onderzoekers op tientallen grammen per dag geschat^{195,196} Over de beschadiging van de darmmucosacellen door bacteriele overgroei en de stoornissen in de vertering van voedselbestanddelen in het lumen is meer bekend.

2.5.1. Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de vorm en functie van de enterocyt

Nadat Dawson e.a. in 1960¹⁹⁷ bij in vitro experimenten met rattedarm ernstige beschadiging van de epitheelcellen lieten zien door ongeconjugeerde galzuren, is meer bekend geworden over de vorm- en functieveranderingen van de enterocyten bij bacteriele overgroei. Lichtmicroscopisch werden aanvankelijk geen afwijkingen gevonden^{78,82,168,195} op een enkele uitzondering na.¹⁹⁸ Later zijn wel afwijkingen beschreven, die gewoonlijk gering waren, alleen plaatselijk voorkwamen en pas door het nemen van een groot aantal bipten duidelijk werden.⁵⁹ Het betrof plaatselijk afplatting en verbreding van de villi met toegenomen infiltraat van voornamelijk mononucleairen.^{7,59,180,199,200} Ook elektronenmicroscopisch zijn soms geen,⁷⁸ doch gewoonlijk wel afwijkingen gevonden.²⁰¹ Meestal worden verkorte, vertakte en soms ballonvormige microvilli gezien, gezwollen mitochondrien en endoplasmatisch reticulum, en worden stoornissen in de chylomicronvorming na een vetrijk maal vastgesteld.^{59,199-201} Zelden werd bacteriele invasie bij elektronenmicroscopisch onderzoek beschreven.⁵⁹ Verbetering van het lichtmicroscopische en elektronenmicroscopische

pische beeld trad na toediening van antibiotica niet altijd op.⁵⁹

Er is gewoonlijk een goede relatie tussen de morfologische afwijkingen en een verminderde enzymactiviteit in de mucosa.²⁰³ Bij bacteriele overgroei is zowel in dierexperimenten als bij patiënten vermindering van enzymactiviteiten beschreven. Een verminderde enterokinase activiteit werd bij mensen gevonden.²⁰⁴ In het dierexperiment werd een verminderde disaccharidase activiteit gevonden²⁰⁵⁻²⁰⁷ en een verminderde peptidase activiteit,^{199,208} welke soms verbeterde na antibioticatoediening.²⁰⁶ Anderen toonden aan, dat er, althans bij proefdieren, een gestoord transport van glucose en aminozuren was.^{205,206}

Beschadiging van de darmmucosa blijkt ook uit het optreden van een eiwitlek bij sommige patiënten met bacteriele overgroei,^{59,193,195,210} dat verbeterde na toediening van antibiotica.^{59,210} De beschadiging van de darmmucosa is mogelijk niet alleen het gevolg van ongeconjugeerde galzuren, maar ook van bacteriele endotoxinen.²⁰⁹

2.5.2 Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de vetresorptie

Voordat vetten opgenomen kunnen worden in de bloedbaan, moeten een aantal fasen doorlopen worden. Onder invloed van lipase uit de pancreas worden van de triglyceriden uit het voedsel op de α -plaats twee vetzuren afgesplitst. De β -monoglyceriden en de vetzuren zijn slecht oplosbaar in het waterig milieu van de dunne darm. Geconjugeerde galzuren hebben het vermogen micellen te vormen, waarin de β -monoglyceriden, vetzuren, cholesterol en in vet oplosbare vitaminen opgenomen kunnen worden. Ongeconjugeerde galzuren hebben dit vermogen bij de pH in de dunne darm vrijwel niet.²¹¹ Deze samengestelde bolletjes worden gemengde micellen genoemd en zijn door hun naar buiten gekeerde polaire groepen goed oplosbaar in waterig milieu. Voor de vorming van micellen is een minimum concentratie van geconjugeerde galzuren nodig, de zogenaamde kritische micellaire concentratie. Aan het oppervlak van de enterocyt worden uit de micellen β -monoglyceriden, vetzuren, cholesterol en vetoplosbare vitaminen opgenomen. In de enterocyt vindt reesterificatie plaats tot triglyceriden. Deze worden omhuld door een dunne laag cholesterol, fosfolipiden en apolipoproteïne en vormen zo de chylomicronen, welke de cel via exocytose verlaten en via de lymfebaan in de bloedbaan terecht komen. Triglyceriden, die een vetzuurketenlengte hebben van 10 of minder C-atomen kunnen op andere wijze opgenomen worden. In vrij aanzienlijke hoeveelheden ($\pm 30\%$) kunnen zij direct in de enterocyt opgenomen worden en door esterase in de cel worden gesplitst. Een ander deel wordt door lipase

in het darmlumen gesplitst. Na opname in de cel vindt geen reesterificatie plaats. Deze vetzuren worden direct afgegeven aan de bloedbaan.

Bacteriele overgroei in de dunne darm zal één of meer fasen van de vetopname kunnen storen.

In 1960 toonden Dawson e.a.¹⁹⁷ door in vitro experimenten met rattedarm aan, dat ongeconjugeerde galzuren een remmend effect op de glucose-opname en de esterificatie van vetzuren in de enterocyt hebben. Hun gegevens stimuleerden tot onderzoek naar de rol van ongeconjugeerde galzuren bij de ontstaanswijze van steatorroe bij bacteriele overgroei. In § 2.1.3.3. is al aangegeven dat bacteriën als enterococci, staphylococci en strikt anaeroben tot deconjugatie van galzuren in staat zijn. Sommigen vonden een belangrijke mate van deconjugatie,^{78,212-214} anderen nauwelijks.^{82,92,215} De plaats van afname van het darmvocht^{78,92,215} en het tijdstip ten opzichte van de maaltijd¹⁹⁴ verklaren in belangrijke mate de verschillen. Wanneer er een belangrijke mate van deconjugatie was, werd ook gewoonlijk steatorroe aangetroffen.^{78,82} Het omgekeerde was echter niet altijd het geval.^{212,215} Steatorroe werd vrijwel altijd gevonden, als de hoeveelheid geconjugeerde galzuren onder de kritische micellaire concentratie kwam,^{78,82,91} doch kwam ook voor bij normale hoeveelheden geconjugeerde galzuren in het darmsap.^{92,215} Mogelijk zijn verlaagde concentraties geconjugeerde galzuren meer distaal in de dunne darm verantwoordelijk voor deze steatorroe.⁷⁸ De meeste auteurs verzamelden darmvocht maar op één plaats, proximaal in de dunne darm. Toediening van geconjugeerde galzuren deed steatorroe goeddeels verdwijnen.^{78,212} Gewoonlijk verminderde toediening van antibiotica de concentratie van vrije galzuren in de proximale darm,^{78,88,91} doch niet altijd.⁵⁹ Wanneer door bacteriën deconjugatie van galzuren optreedt, dan zullen de ongeconjugeerde galzuren voornamelijk door passieve diffusie over de hele lengte van de dunne darm opgenomen worden en in de lever gereconjugueerd worden. Omdat het vermogen van de lever tot vorming van taurine-conjugaten beperkt is, zullen meer glycine-conjugaten ontstaan.²¹⁶ De verhouding glycine- tot taurine-conjugaten in het dunne darmsap zou dan groter worden dan 5.^{78,92,215} De relatie tussen de glycine/taurine ratio en de mate van steatorroe wordt bij deze auteurs matig genoemd. Men zou als conclusie kunnen trekken, dat bij een verlaagde geconjugeerde galzuurconcentratie en/of verhoogde concentratie gedeconjugeerde galzuren vaak steatorroe optreedt, doch de gegevens moeten met enige reserve bekeken worden, omdat zij ontleend zijn aan een beperkt aantal (ongeveer 20) patiënten, die door verschillende onderzoekers werden onderzocht, ieder met eigen technieken.

De laatste jaren is meer bekend geworden over de relatie tussen de-

conjugatie van galzuren en bacteriele overgroei in de dunne darm door het invoeren van onder andere de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest (§ 3.2.2.)

2.5.3. Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de eiwitstofwisseling

Overgroei van bacteriën in de dunne darm kan tot ernstige hypo-albuminemie leiden^{89,180,192-194}. Bacteriën kunnen op verschillende niveau's in de eiwitstofwisseling ingrijpen. Nadat in de maag eiwitten deels bewerkt zijn door pepsinen, vindt verdere afbraak plaats in de dunne darm door proteasen afkomstig uit de pancreas, welke eerst geactiveerd moeten worden door onder andere enterokinase. Enterokinase is afkomstig uit de borstelszoom van de enterocyt in de proximale dunne darm. Nadat de eiwitten afgebroken zijn tot aminozuren en oligopeptiden met 2 tot 6 aminozuren, vindt deels direct absorptie plaats van deze afbraakprodukten en deels vindt verdere afbraak plaats tot aminozuren door peptidasen in de borstelszoom en intracellulair.

Of bacteriën pancreasenzymen inactiveren is niet goed bekend. Wel zijn er aanwijzingen, dat de enterokinase-activiteit zowel in het lumen als op de enterocyt bij patiënten met bacteriele overgroei verminderd kan zijn.²⁰⁴ Hierbij werden overigens geen afwijkende trypsinewaarden gevonden^{204,217}. Al eerder werd beschreven, dat bacteriele overgroei kan leiden tot beschadiging van de enterocyt. Bij proefdieren²⁰⁶ en bij mensen¹⁹³ zijn er aanwijzingen, dat er inderdaad sprake kan zijn van een verminderde opname van aminozuren. Of dit klinische betekenis heeft, is minder duidelijk. Wel kan door beschadiging van de epitheellaag een eiwitlek ontstaan, dat kan leiden tot een flink verlies van plasma-eiwitten en daardoor tot een hypoproteïnaemie.

Al langer was bekend, dat patiënten met bacteriele overgroei een verhoogde uitscheiding van afbraakprodukten van aminozuren als tryptofaan en tyrosine in de urine hebben^{14,89,180,193,194,218}. Tryptofaan kan door bacteriën als *E.coli*, sommige *Klebsiella* soorten, en *Bacteroides* omgezet worden tot indol in hoeveelheden, die soms meer dan de helft van het tryptofaan in het voedsel bedragen.^{193,219} Ook kunnen bacteriën aminozuren afbreken, waarbij ammoniak ontstaat. Blijkens een verhoogde ureum synthese, die gevonden werd bij een patient met bacteriele overgroei¹⁷¹. Op grond van deze afbraakprodukten van aminozuren in de urine kan echter nog geen onderscheid gemaakt worden tussen afbraak van eiwitten in de dunne darm of in de dikke darm. Het meten van deze afbraakprodukten in de urine is daarom niet erg geschikt om te differentiëren tussen de verschillende aandoeningen, die malabsorptie kunnen veroorzaken.

Blijkens bovenstaande gegevens kan de eiwitstofwisseling gestoord zijn door een verminderde protease-activiteit van de gastheer, een verminderde opname in de enterocyt, en een verhoogde afbraak en consumptie door bacterien in de dunne darm. Al deze stoornissen leiden tot een afgenomen beschikbaarheid van aminozuren voor het lichaam en soms tot een verminderde albumine synthese.^{193,171} Hiernaast kan er nog een aanzienlijk eiwitlek optreden. Wat de bijdrage van de verschillende processen is in de stoornis van de eiwitstofwisseling, is niet goed te kwantificeren.

2.5.4. Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de suikerstofwisseling

De belangrijkste koolhydraten in het voedsel zijn zetmeel, lactose en sucrose. Onder invloed van amylase worden de 1-4 α glucose-glucose-bindingen gesplitst tot maltose, maltotriose en dextrine. Deze brokstukken evenals lactose en sucrose worden onder invloed van enzymen afkomstig uit de borstelzoom van de enterocyt tot monosacchariden gesplitst, welke opgenomen worden in de enterocyt en afgegeven aan de bloedbaan.

Bij overgroei van bacterien in de dunne darm is geen tekort aan amylase beschreven. In § 2.5.1. werd de beschadiging van de darmmucosa met een vermindering van de disaccharidase-activiteit beschreven.²⁰⁵ In vitro zijn sommige niet pathogene bacteriestammen in staat tot degradatie van lactase.²²⁰ Aanwijzingen voor een gestoorde absorptie van monosacchariden door de enterocyt werden gevonden in het dierexperiment.^{205, 221}

De D-xylose test wordt reeds lang gebruikt om malabsorptie van koolhydraten in de dunne darm op te sporen. Na opname in de enterocyt en afgifte aan de bloedbaan wordt xylose deels gemetaboliseerd en deels onveranderd uitgescheiden in de urine. De absorptie vindt voornamelijk in het jejunum plaats. De excretie hangt onder andere af van de nierfunctie, van de passagetijd door de dunne darm en de hydratietoestand.²²² Ook bij bacteriele overgroei is een verminderde xylose excretie in de urine beschreven.^{89,192} Vooral Gram-negatieve aerobe bacterien zouden in staat zijn tot afbraak van xylose. Staphylococcen, streptococcen en strikt anaeroben zouden hiertoe niet of zelden in staat zijn.²²³

Van de eigenschap van bacterien om xylose om te zetten tot CO₂ en H₂ is gebruik gemaakt om ademtesten te ontwikkelen, waarbij in de uitademingslucht H₂²²⁴ of ¹⁴CO₂¹³³ wordt gemeten, na orale toediening van xylose of ¹⁴C-xylose. Ook andere koolhydraten als sucrose, glucose, lactose en zetmeel kunnen door bacterien omgezet worden in onder andere H₂. In het lichaam zijn alleen bacterien in staat tot het produceren van

vrij H_2 uit koolhydraten. Van deze eigenschap wordt gebruik gemaakt om malabsorptie en/of maldigestie van deze suikers met behulp van een ademtest op te sporen.²²⁵ Kwantificeren van de hoeveelheid suiker, welke door bacterien wordt gemetaboliseerd, is echter onbetrouwbaar, omdat er enerzijds bacterien zijn, die H_2 produceren en anderzijds bacterien die H_2 verbruiken. Tevens is er een nogal grote intra-individuele variatie in de uitscheiding van H_2 in de uitademingslucht na toediening van dezelfde hoeveelheid suiker.^{225,226} Vergelijking van de H_2 -produktie in de uitademingslucht na toediening van een bekende hoeveelheid niet resorbeerbare suiker als lactulose met de H_2 -produktie na toediening van een bekende hoeveelheid glucose is wel geadviseerd om de hoeveelheid glucose, door bacterien gebruikt, te meten.²²⁷ Uit zulk onderzoek zou gebleken zijn, dat tot 40% van de mono- en dissacchariden in het voedsel door bacterien gemetaboliseerd kunnen worden.²²⁶ De bovengenoemde intra-individuele variaties maken echter een nauwkeurige bepaling van de omvang van de koolhydraatafbraak door bacterien minder goed mogelijk.

2.5.5. Gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de resorptie van vitaminen

In de vorige eeuw werd al een patient met megaloblastaire anemie, waarschijnlijk berustend op bacteriele overgroei door stricturen in de dunne darm, beschreven.³ Aanvankelijk werd deze anemie toegeschreven aan de vorming van toxische produkten door bacterien. In dieren werden zichzelf vullende blinde lissen geconstrueerd, waarna een megaloblastaire anemie ontstond.^{4,228} Als verklaring voor de anemie werd de consumptie door bacterien van vitamine B_{12} ^{4,229} opgegeven of de produktie van een stof die de haematopoiese remde.⁴ In 1955⁵ werd voor het eerst het samengaan van blinde lissen, steatorroe en megaloblastaire anemie bij mensen beschreven. De anemie verbeterde niet door toediening van intrinsic factor, maar wel na toediening van een antibioticum. Sindsdien is meer studie verricht naar de mechanismen van de malabsorptie van vitamine B_{12} bij bacteriele overgroei. Bij gezonde personen wordt één molecuul vitamine B_{12} gekoppeld aan één molecuul intrinsic factor, een glycoproteïne afkomstig uit de parietale cellen van de maag. In het laatste deel van het ileum wordt uit dit complex vitamine B_{12} opgenomen door de epithelcellen. Een normale pancreasfunctie is nodig voor een ongestoorde resorptie van vitamine B_{12} .²³⁰ Bij bacteriele overgroei wordt regelmatig een gestoorde Schillingtest gevonden, ook na toediening van intrinsic factor.^{69,133,192,194,198} Aangetoond werd, dat bacterien afkomstig uit het jejunumvocht van een blinde lis van patienten vitamine B_{12} konden opne-

men. Met name *E. coli* zou hiertoe in staat zijn.²³¹ Vervolgens werd aangetoond, dat intrinsic factor niet kon voorkomen, dat vitamine B₁₂ opgenomen werd door bacteriën.²³² Door een betrekkelijk losse binding met een receptor op het oppervlak van de bacterie kan vitamine B₁₂ aan de bacteriën gebonden worden, welke binding deels weer ongedaan gemaakt kan worden door toevoeging van intrinsic factor.²³³ Ook kan vitamine B₁₂ door de bacteriën opgenomen worden, waarna het vitamine alleen kan vrijkomen door lysis van de bacterie.²³³ Strikt anaerobe bacteriën zoals bacteroidestammen zouden veel beter dan Gram-negatieve aerobe bacteriën zoals *E. coli*, *Proteus* en *Klebsiella* vitamine B₁₂ uit het intrinsic factor-cobalamine complex kunnen opnemen.²³⁴ Toediening van Flagyl® verbetert de absorptie van vitamine B₁₂, doch toediening van penicilline en kanamycine niet.²³⁴ Mogelijk speelt de vorming van aan vitamine B₁₂ verwante verbindingen door bacteriën nog een rol bij de competitie om de receptoren van de enterocyt in de laatste ileumlis.²³⁵ Of er bij bacteriële overgroei beschadiging van de enterocyt in de laatste ileumlis optreedt, is niet goed bekend. Dit is echter minder waarschijnlijk, omdat ook bij normale personen hoge aantallen bacteriën in de laatste ileumlis kunnen voorkomen.

Bij patiënten met bacteriële overgroei zijn wel verlaagde foliumzuurspiegels of een verlaagde excretie van foliumzuurafbraakprodukten in de urine beschreven,^{180,192} doch nauwkeuriger onderzoek toonde aan, dat gewoonlijk produktie van foliumzuur door bacteriën plaats vindt, wat leidt tot een verhoogde foliumzuur spiegel in het bloed.^{178,231} Dit maakt een megaloblastaire anemie door foliumzuur tekort erg onwaarschijnlijk.

In § 2.5.2. werd al ingegaan op het ontstaan van steatorroe bij bacteriële overgroei. Er is weinig bekend over het tekort aan vetoplosbare vitaminen bij bacteriële overgroei. Vitamine K kan door bacteriën geproduceerd worden en een verhoogde bloedingsneiging door vitamine K-tekort door bacteriële overgroei is niet beschreven. Vitamine A-tekort is wel beschreven,¹⁸⁰ doch slechts zelden met klinische verschijnselen van een hypovitaminose A.⁷ Hypocalciëmie is wel meer beschreven,^{180,192} doch dit zal deels het gevolg zijn van een tekort aan albumine. Osteomalacie is zelden beschreven.¹⁹² Gegevens over vitamine E en over vitaminen van de B-groep zijn met uitzondering van nicotinezuur⁴⁶ niet beschreven.

2.5.6. Overige metabole gevolgen van bacteriële overgroei in de dunne darm

Hoewel bacteriële overgroei in de dunne darm met diarree gepaard kan gaan door vetmalabsorptie en afbraakprodukten van suikers, zijn weinig of

geen gegevens bekend over elektrolytstoornissen bij deze patienten. IJzergebreksanemie is zelden beschreven en slechts incidenteel wordt melding gemaakt van een laag serum ijzergehalte ^{180,192} Onderzoek bij ratten met zelfvullende blinde lissen toonde aan, dat bacteriele overgroei kan leiden tot bloedverlies, waarschijnlijk door beschadiging van het epitheel zoals al eerder beschreven. Dit bloedverlies ging gepaard met verhoogde ijzerabsorptie ²³⁶ Bacteriele overgroei zou kunnen leiden tot een veranderd metabolisme van geneesmiddelen en geslachtshormonen, doch hierover zijn weinig gegevens bekend.

2.5.7. Samenvatting

Bacteriele overgroei kan leiden tot een morfologische en functionele beschadiging van het dunne-darmepitheel, waarbij ongeconjugeerde galzuren en waarschijnlijk bacteriele enterotoxinen een rol spelen. Niet onaanzienlijke eiwitlekken zijn eveneens bij bacteriele overgroei beschreven.

Door deconjugatie van galzuren kunnen bacterien in de dunne darm de resorptie van vetten verminderen, met name als de hoeveelheid geconjugeerde galzuren onder de kritische micellaire concentratie daalt. Regelmatig leidt deconjugatie van galzuren ook tot een verhoogde glycine/taurine ratio van de conjugaten.

Bacterien in de dunne darm kunnen aminozuren als tryptofaan en tyrosine afbreken, wat meetbaar is aan een verhoogde indican of fenoluitscheiding in de urine. Een verminderde eiwitsynthese kan hiervan het gevolg zijn.

Koolhydraten kunnen door bacterien afgebroken en/of gebruikt worden.

Van oudsher is bekend, dat bacteriele overgroei gepaard kan gaan met een megaloblastaire anemie als gevolg van verbruik en afbraak van vitamine B₁₂ door bacterien. De invloed van bacteriele overgroei op andere vitaminen is minder goed bekend. Kwantificering van de metabole gevolgen van bacteriele overgroei in de dunne darm voor de vetstofwisseling en vitamine B₁₂ resorptie is goed mogelijk in tegenstelling tot de gevolgen voor de eiwitstofwisseling en de suikerstofwisseling.

2.6. IMMUNOLOGISCHE AFWEERMECHANISMEN IN HET MAAG-DARMKANAAL

2.6.1. Inleiding

Het maagdarmkanaal wordt continu blootgesteld aan een groot aantal antigenen afkomstig van voedsel en micro-organismen. De rol van het immuunapparaat bij het hanteren van deze antigenen is nog maar ten dele bekend. In onderstaand overzicht zal ingegaan worden op de bouw en functie van het immuunapparaat van het maagdarmkanaal bij normale personen en bij patienten met een deficiëntie van immunoglobulinen.

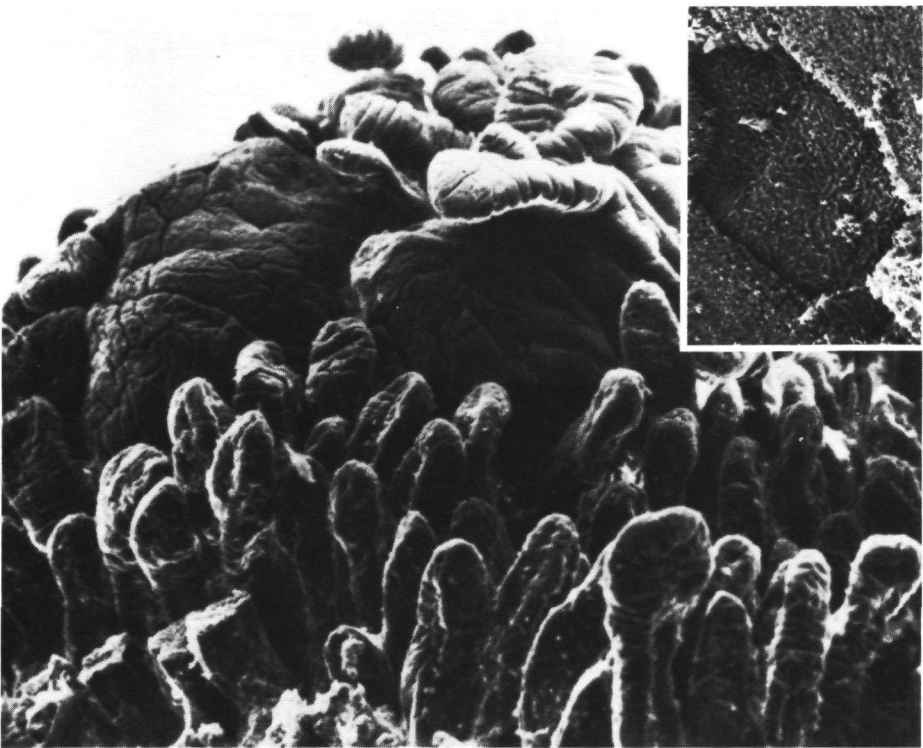
2.6.2. Bouw van het immuunapparaat van het maagdarmkanaal bij normale personen

Veel gegevens voor onderstaand overzicht aangaande de bouw en functie van het immuunapparaat van het maagdarmkanaal zijn ontleend aan enkele recente overzichtsartikelen.^{20,149,150,237,238} Pas zeer recent zijn gegevens beschikbaar gekomen over lymfocyten-subpopulaties in de darm bij de mens in het bijzonder van het colon en het laatste deel van het ileum.²³⁹⁻²⁴⁰ De eerste verdedigingslijn in het maagdarmkanaal is het epitheel met zijn mucuslaag en daaronder de lamina propria. Wanneer deze gepasseerd zijn, kunnen antigenen afgevoerd worden via de lymfebanen en de mesenteriale lymfeklieren en via de ductus thoracicus naar de bloedbaan en de milt. Antigenen, die direct vanuit de darmmucosa in de bloedbaan terecht komen, kunnen afgevoerd via de vena portae, onschadelijk gemaakt worden in de lever, of na deze gepasseerd te hebben de grote circulatie bereiken.

Het lymfatisch weefsel van het maagdarmkanaal bevat de volgende elementen

- a. Peyer'se plaques,
- b. appendix,
- c. diffuus in de lamina propria verspreide lymfocyten en plasmacellen,
- d. lymfocyten, die zich tussen de epitheelcellen van de mucosa bevinden.

ad. a. De Peyer'se plaques. Deze structuur komt bij alle zoogdieren voor. De mens heeft 100-200 plaques en vanaf het duodenum tot aan de ileo-coecaalklep neemt het relatieve aantal distaalwaarts toe. Zij zijn reeds in het foetale stadium aanwezig vanaf de 24e week van de zwangerschap. De plaques breiden zich uit van de lamina propria tot in de submucosa van de dunne darm en bestaan uit één laag follikels. Ter plaatse van de Peyer'se



Ter plaatse van de Peyer'se plaques zijn de villi en crypten minder ontwikkeld.
 vergroting: 800 x
 Inzet: detail M-cel.
 vergroting: 2000 x

plaques zijn de villi en crypten minder ontwikkeld. Epitheelcellen, die de Peyer'se plaques bedekken, zogenaamde M-cellen, hebben eerder een kubische dan cilindrische vorm, eerder microplooiën dan microvilli en bevatten in de apex talrijke pinocytair blaasjes. Dit epitheel is geïnfilteerd met lymfocyten. Vlak onder deze epitheel laag zijn behalve lymfocyten ook talrijke macrofagen en plasmacellen aanwezig. Tussen de follikels van de Peyer'se plaques verlopen postcapillaire venulen, waarlangs lymfocyten aangevoerd kunnen worden. Afferente lymfevaten zouden in de Peyer'se plaques ontbreken. Efferente lymfevaten zijn gelegen onder de epitheel laag en langs de muscularis propria.

Elke Peyer'se plaque kan verdeeld worden in drie zone's:

1. kiemcentra,
2. subepitheliaal gebied,
3. interfolliculair gebied.

In de subepitheliale en interfolliculaire regio worden voornamelijk kleine

T-lymfocyten en geactiveerde macrofagen gevonden. De kiemcentra, die zich vooral na contact met antigenen ontwikkelen,¹⁵² bevatten naast macrofagen grote en middelgrote lymfocyten, die IgA en in mindere mate IgM en IgG op het oppervlak dragen. De kiemcentra bevatten weinig T-cellen. De verhouding tussen B- en T-cellen hangt af van het antigeenaanbod, leeftijd en soort proefdier.

ad. b. De appendix. De structuur van het lymfatisch weefsel in de appendix is vergelijkbaar met die in de Peyer'se plaques.¹⁴⁹

ad. c. Lymfocyten en plasmacellen in de lamina propria.

Buiten de Peyer'se plaques verschijnen lymfocyten en plasmacellen in de lamina propria pas na de geboorte. Er worden hier zowel T- als B-lymfocyten gevonden. Er is geen eensluidende mening over de verhouding tussen de T- en de B-lymfocyten en tussen de kleine en de grote lymfocyten in de lamina propria bij de mens. In ieder geval lijken naast de B-lymfocyten ook grote aantallen T-lymfocyten voor te kunnen komen. Sommigen vinden wel K-cellen,²⁴¹⁻²⁴³ anderen niet.²⁴⁰

De meerderheid van immunoblasten in de darmmucosa is van oorsprong B-cel. De rijping van B-immunoblasten tot plasmacellen met veel ruw endoplasmatisch reticulum vindt plaats in de lamina propria. Deze plasmacellen produceren voor het merendeel IgA (zie tabel 2.7.). Het grootste deel van deze plasmacellen wordt gevonden aan de basis van de villi tussen de crypten en rond de Peyer'se plaques. Naast plasmacellen worden in de lamina propria macrofagen, neutrofielen, eosinofielen en mestcellen gevonden.

ad d. Intra-epitheliale lymfocyten.

Tussen de epitheelcellen komen lymfocyten voor. Deze lymfocyten zijn gemiddeld groter dan de lymfocyten in het perifere bloed en bevatten vaak granulaire insluitsels, zoals bij mestcellen gevonden worden. Het zouden voornamelijk T-lymfocyten zijn.^{151,244,245} Niet iedereen is het hiermee eens.²⁴³ Deze intra-epitheliale lymfocyten verschijnen op een later tijdstip na de geboorte dan de plasmacellen. Zij zouden mogelijk een andere functie hebben dan de T-lymfocyten in het perifere bloed¹⁵¹ en spelen misschien een rol bij de celgebonden reactie op antigenen.

Volgens de huidige inzichten^{150,153,239,248} is er de volgende functionele samenhang tussen de afzonderlijke elementen van het lymfatische systeem in het maagdarmkanaal. (fig. 2.8.)

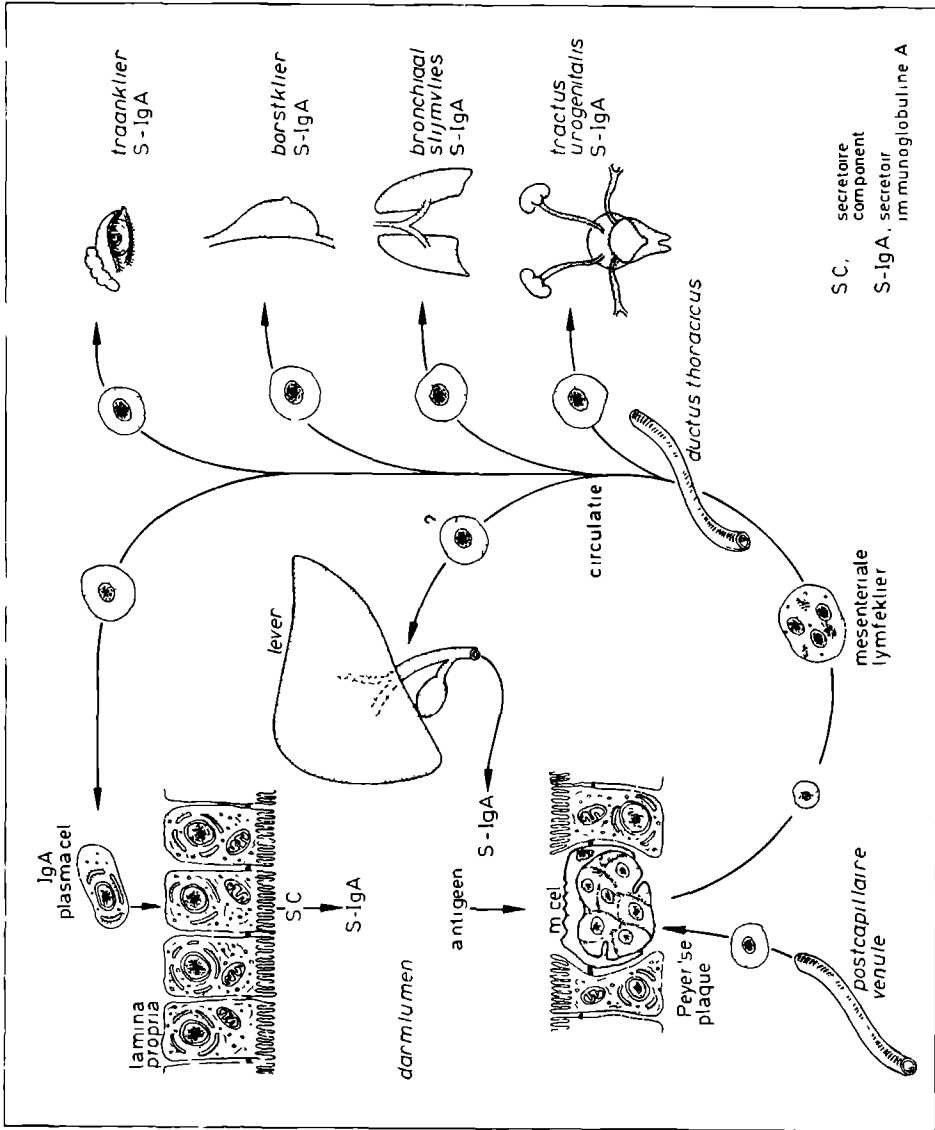
Tabel 2.7 Verdeling van Ig bevattende cellen in de proximale dunne darm bij normale personen*.

Auteur	IgA (%)	IgM (%)	IgG (%)
Crabbe e a 1966	83,8	12,4	3,8
Søltoft e a 1969	58,6	35,4	6,0
Søltoft e a 1972	66,5	22,9	10,6
Savilahti e a 1972	72,8	21,0	6,2
Jos e a 1972	86,7	8,0	5,2
Gasbarrini e a 1974	58,9	23,4	17,7
Brandtzaeg e a 1976	80,8	16,5	2,6

* Naar Brandtzaeg e a (1976)²³⁷

Het gespecialiseerde epitheel boven de Peyer'se plaques zou in staat zijn om antigenen door pinocytose of via de intercellulaire ruimte door te laten. In de subepitheliale en interfolliculaire gebieden kunnen nog niet gesensibiliseerde B- en T-lymfocyten via de venulen aangevoerd worden en na contact met antigenen en macrofagen de Peyer'se plaques binnendringen. Er ontstaat dan, na transformatie van de lymfocyten, een kiemcentrum. Dit bevat voornamelijk B-lymfocyten, zoals blijkt uit de aanwezigheid van immunoglobulinen op het oppervlak en het aantonen van immunoglobulineproductie in vitro¹⁸. De getransformeerde B-lymfocyten verplaatsen zich via de efferente lymfevaten naar de mesenteriale lymfeklieren en vervolgens naar de ductus thoracicus. De ductus thoracicus bevat voornamelijk grote snel delende lymfoblasten, welke IgA dragend zijn. De cellen uit de ductus thoracicus komen in de bloedstroom en verschijnen daarna voornamelijk in de darmmucosa, waar zij rijpen tot IgA vormende plasmacellen. Het is niet geheel duidelijk, waarom deze cellen specifiek naar de darmmucosa en vrijwel niet naar weefsel in andere perifere lymfatische organen verhuizen. Het is niet alleen een kwestie van antigeen afhankelijkheid, omdat deze cellen vanuit de Peyer'se plaques ook terugke-

Fig. 2.8. Het verkeer van lymfocyten vanuit de darm.*



* gemodificeerd naar Walker e.a.²⁵⁷ en Tomasi e.a.²⁴⁸

ren naar de mucosa van een stuk darm, dat onder het nierkapsel geïmplanteerd is.¹⁵² De hoogste concentratie plasmacellen wordt echter aangetroffen, waar de concentratie van antigeen het hoogst is.²⁴⁷ Mogelijk speelt de secretoire component, die door de epitheelcellen van de darm wordt ge-

produceerd, een rol.^{153,248} Naast immunoglobuline producerende cellen worden in de darmmucosa ook T-cellen aangetroffen, welke waarschijnlijk dezelfde route nemen als de immunoglobuline producerende lymfocyten.¹⁵¹ Waarschijnlijk spelen zij als T-suppressor en T-helper cellen een rol bij de regulering van de immunoglobuline synthese. Sommige onderzoekers vinden ook K-cellen²⁴¹⁻²⁴³ in de darmmucosa, die een rol zouden kunnen spelen bij de antilichaam afhankelijke celgebonden cytotoxiciteit. Deze cellen zouden anders functioneren dan de K-cellen in het perifere bloed.^{241,242}

2.6.3. Immunoglobulinen in het darmsap

In het serum is kwantitatief het belangrijkste immunoglobuline IgG. Daarentegen bevat het secreet van slijmvliezen voornamelijk IgA. Het IgA molecuul in secreet heeft eigenschappen, die het onderscheidt van serum IgA. In het serum komt ongeveer 85% van het IgA als monomeer voor. Dit heeft een sedimentatiecoëfficiënt van 7S. Het zou voornamelijk in andere plaatsen dan de maagdarmmucosa gemaakt worden, met name in het beenmerg. Ongeveer 10 à 15% van het IgA in het serum komt in een oligomere vorm voor met een sedimentatiecoëfficiënt van 9-14S. Ongeveer 1% van het IgA in het serum is zogenaamd secretoir IgA. Beide laatste vormen worden voornamelijk in de mucosa gevormd. Het IgA kan op grond van antigene verschillen onderverdeeld worden in twee subklassen IgA₁ en IgA₂. In het serum is globaal 10% IgA₂, doch in secreet is 40-60% IgA₂. Het IgA komt in secreet voornamelijk voor als dimeer met een sedimentatiecoëfficiënt van 11S, doch er zijn ook grotere oligomere vormen met een sedimentatiecoëfficiënt van 16-20S. Het 11S dimeer van IgA bestaat uit de volgende delen.

- 2 moleculen 7S IgA
- secretoire component
- J-keten

De beide moleculen, waaruit secretoir IgA samengesteld is, zijn bij de mens identiek wat betreft de lichte ketens: kappa of lambda. Dit pleit ervoor dat de beide 7S IgA moleculen, waaruit het dimeer is samengesteld, in dezelfde plasmacel worden gesynthetiseerd. De secretoire component is een glycoproteïne, dat gesynthetiseerd wordt in de epitheelcellen. Het wordt voornamelijk aangetroffen apicaal in de cel in het Golgi-apparaat. De secretoire component kan ook vrij voorkomen in de secreten. De secretoire component bindt zich op covalente wijze aan de zware keten van het IgA molecuul en kan zich eveneens binden aan het IgM molecuul, waarschijnlijk op niet-covalente wijze. De J-keten wordt gesynthetiseerd in de plas-

macel en wordt aangetroffen in polymere immunoglobulinen. Deze keten is waarschijnlijk nodig om de secretoire component te binden aan het Fc deel van het IgA molecuul.

Nadat in de plasmacel een dimeer van het IgA molecuul gekoppeld is aan een J-keten, kan het op twee manieren in het maagdarmkanaal terecht komen. Enerzijds kan het de epitheelcel binnendringen waarschijnlijk door pinocytose. In het apicale deel van de epitheelcel wordt het dan gekoppeld aan de secretoire component en waarschijnlijk door exocytose in het darmlumen gesecerneerd. Anderzijds zijn er aanwijzingen, dat dimeer IgA ook in het darmlumen verschijnt via de gal. Het dimeer IgA zou opgenomen worden uit het bloed door de leverparenchymcel en gebonden worden aan de secretoire component, die gesynthetiseerd wordt in de leverparenchymcel. Vervolgens kan het complex dan uitgescheiden worden in de gal^{153,248} (fig. 2.8.). Er zijn aanwijzingen, dat voor IgM hetzelfde transportmechanisme als voor IgA in de darmmucosa werkzaam is.

Secretoir IgA en in mindere mate ook IgM is door het bezit van de secretoire component resistent tegen proteolytische enzymen. Onlangs¹⁵³ zijn echter IgA₁ proteasen beschreven, geproduceerd door bacterien, die het secretoir IgA₁ complex zouden afbreken. IgA₂ proteasen zijn nog niet bekend.

In § 2.3.2 is al aangegeven, dat IgA gericht tegen antilichamen in het maagdarmkanaal kan aangetroffen worden in traanvocht, speeksel en moedermelk^{154,155} (fig. 2.8.). Het is nog niet goed duidelijk, hoe dit IgA in deze secreten komt. Enerzijds zouden IgA producerende cellen zich kunnen verplaatsen van de darmmucosa naar de mucosa van de klieren die deze secreten produceren. Anderzijds zou sprake kunnen zijn van een antigeenaanbod in immuuncomplexen afkomstig van de darmmucosa of van een selectief transport van IgA uit de darmmucosa naar deze klieren via de bloedbaan.

IgG bereikt voornamelijk via transsudatie het darmsecreet en wordt daarin snel afgebroken.

Over productie, transport en functie van IgD en IgE in de darm is weinig bekend.

2.6.4. Functies van het immuunapparaat in het maagdarmkanaal

Nadat antigenen in het maagdarmkanaal de epitheelcellen bereikt en gepasseerd hebben, kan een lokale en/of algemene immuunrespons ontstaan. De aard en hoeveelheid van het antigeen, voorafgaand contact van hetzelfde antigeen met het darmslijmvlies en eigenschappen van de gastheer zullen de respons bepalen. De laatste jaren zijn de volgende functies van het

immuunapparaat van het maagdarmkanaal geformuleerd:

- immuunexclusie
- ontwikkeling van algemene immuniteit
- ontwikkeling van algemene tolerantie.

2.6.4.1. IMMUUNEXCLUSIE

Het is al lang bekend, dat er een relatie is tussen herstel van een bacteriële darminfectie en het verschijnen van antistoffen in de faeces.^{249,250} Oraal toedienen van gedode bacteriën kan aanleiding geven tot antistofproductie en -uitscheiding in secreten.¹⁵⁴ In de secreten van het maagdarmkanaal kunnen tegen vele commensale aërobe bacteriën specifieke antistoffen aangetoond worden.²⁵¹ Orale toediening van verzwakte pathogene micro-organismen als poliovirus, Salmonella, Shigella en bepaalde E-colistammen geven een verminderde kans op re-infectie.^{252,253} Niet bekend is of bij normale personen ook antistoffen in secreten worden gevormd tegen strikt anaërobe bacteriën, welke numeriek de belangrijkste zijn in het maagdarmkanaal.

In vitro studies toonden aan, dat immunoglobuline A zich kan hechten aan niet pathogene bacteriën en hun groei kan beïnvloeden.²⁵⁴ Ook kan de adherentie van bacteriën aan de mucosa door immunoglobuline A geremd worden.^{255,256} De agglutinerende activiteit van IgA tegen een groot aantal aërobe bacteriën van de groep Enterobacteriaceae werd in maagdarmsecreten aangetoond.²⁵¹ Immunoglobuline A-productie zou echter pas optreden, wanneer bacteriën een concentratie van meer dan 10^5 /ml darminhoud bereiken.³²

Waarschijnlijk is de belangrijkste functie van IgA in het maagdarmkanaal het afdekken van de antigenen van micro-organismen of hun enterotoxinen, zodat ze niet in contact komen met het epitheel. Dit fenomeen wordt *immuunexclusie* genoemd.²⁵⁷ Een bactericide werking van immunoglobuline A in secreten is minder waarschijnlijk, omdat hiervoor het complement systeem nodig is, dat in het darmsap door proteolytische enzymen snel afgebroken zal worden. Mogelijk kan dit systeem wel werken in de glycocalix c.q. de mucuslaag, die het epitheel bedekt.

Patiënten met een selectieve IgA deficiëntie hebben verhoogde titers antistoffen van de IgM- en IgG-klasse tegen voedselantigenen.²⁵⁸ Toch lijden ze zelden aan gastro-intestinale infecties in tegenstelling tot patiënten met een tekort aan verschillende typen immunoglobulinen. Mogelijk wordt de functie van secretair IgA in maagdarmsecreet overgenomen door secretair IgM.

Vergelijking met kiemvrije proefdieren liet zien, dat de darmmucosa bij normale proefdieren kenmerken heeft van een lichte chronische ontste-

king. Waarschijnlijk passeren ook bij normale personen (bacteriële) antigenen het epitheel met als gevolg een plaatselijke stimulatie van IgG- en IgM-producerende plasmacellen en T-cellen. Er zijn aanwijzingen, dat T-lymfocyten in de mucosa deze IgG en IgM produktie onderdrukken en de IgA-produktie stimuleren.²⁵⁹

2.6.4.2. ALGEMENE IMMUNITEIT

Grootmoleculaire stoffen als runderalbumine,²⁶⁰ ovalbumine²⁶¹ en horse radish peroxidase,²⁶² per os toegediend aan proefdieren, kunnen de epitheelbarrière in kleine hoeveelheden passeren en aanleiding geven tot een plaatselijke immuunrespons van het maagdarmkanaal. Antigenen kunnen echter ook al dan niet gekoppeld aan immunoglobuline afgevoerd worden via de vena portae naar de lever. De Kupffer cellen in de lever kunnen deze deeltjes fagocyteren en afbreken.²⁶³ Wanneer de antigenen toch de grote circulatie bereiken of parenteraal toegediend worden, kunnen antistoffen gevormd worden, gewoonlijk van de IgG en IgM klasse. Dit vindt vooral plaats in de milt. Deze antistoffen zouden een tweedelijns verdedigingsmechanisme kunnen vormen na het binnendringen van antigeen in de mucosa. Bij gezonde personen worden antistoffen tegen voedselbestanddelen gevonden, zij het afnemend met de leeftijd.²⁶⁴ Ook worden antistoffen aangetroffen tegen potentieel pathogene micro-organismen zoals Enterobacteriaceae, Streptococcus faecalis en Bacteroides fragilis.^{262,265-267}

2.6.4.3. TOLERANTIE

In 1922 toonden Davies e.a.²⁴⁹ agglutinininen aan in de faeces van patiënten met een Shigella-dysenterie. Deze agglutinininen waren in een hogere titer in de faeces aanwezig en verschenen er eerder dan in het bloed. In 1948 lieten Burrows e.a.²⁵⁰ zien, dat het ontstaan van immuniteit tegen experimenteel opgewekte cholera beter gecorreleerd was met het verschijnen van antistoffen in de faeces dan met het verschijnen van antistoffen in het serum. Chase e.a.²⁰ beschreven, dat oraal innemen van picrylchloride leidde tot een verminderde contactovergevoeligheid voor deze stof (Sulzberger-Chase-fenomeen). Later werd aangetoond, dat oraal toedienen van runderalbumine,²⁶⁰ ovalbumine²⁶¹ en schape-erythrocyten²⁰ leidde tot een verminderde antistofvorming in het serum na parenterale toediening. Er lijkt, althans voor bovengenoemde antigenen een dissociatie te bestaan tussen de algemene en de mucosareactie op het aangeboden antigeen. Dit fenomeen staat wel bekend als *orale tolerantie*.^{20,268} Het lymfatisch weefsel van het maagdarmkanaal en de lever zouden hieraan een bijdrage kunnen leveren. De Kupffer cellen nemen een strategische positie in tussen het maagdarmkanaal en antilichaamvormende cellen elders. Antigenen, die de

mucosa gepasseerd zijn, kunnen al dan niet gebonden aan immunoglobuline door de Kupffer cellen afgebroken worden of minder immunogeen gemaakt worden.²⁰ Schape-erythrocyten via de vena portae toegediend geven na herhaalde toediening minder antistofvorming dan na toediening via de vena cava inferior.²⁶⁹ Een belangrijk klinisch argument is ook, dat bij levercirrhose en portale hypertensie frequent hypergammaglobulinemie met vooral antilichamen tegen *E coli* voorkomt. De eenvoudigste verklaring is, dat door vorming van collateralen een deel van de antigenen direct in de grote circulatie komt. Mogelijk spelen ook een verminderd aantal en functioneren van de Kupffer cellen een rol. Er zijn aanwijzingen,^{20,259} dat in de darmmucosa T-suppressor cellen gevormd worden, die na passage door de ductus thoracicus de grote circulatie bereiken en in perifere lymfatisch weefsel de produktie van IgM en IgG antistoffen en van T-cellen, die betrokken zijn bij cellulair overgevoeligheid van het vertraagde type, onderdrukken. Mogelijk speelt orale tolerantie een belangrijke rol bij het handhaven van een goede verstandhouding met de zeer hoge aantallen strikt anaerobe bacteriën in het maagdarmkanaal

264.4. SAMENVATTING

Het lymfatisch weefsel van het maagdarmkanaal bestaat uit de volgende elementen.

- Peyer'se plaques,
- appendix,
- lymfocyten- en plasmacelophopingen in de lamina propria,
- intra-epitheliale lymfocyten.

Het systeem bevat zowel B-cellen als T-cellen en waarschijnlijk ook K-cellen. Het epitheel boven de Peyer'se plaques lijkt geschikt om antigeen door te laten, waarna in en bij de Peyer'se plaques transformatie plaats vindt van B- en T-lymfocyten. Na eerst de mesenteriale lymfeklieren en de ductus thoracicus gepasseerd te hebben bereiken de lymfocyten de grote circulatie en verspreiden zich over het slijmvlies van het maagdarmkanaal en van andere organen met externe secretie. In de mucosa vindt dan verdere rijping plaats van B- en T-immunoblasten tot plasmacellen en tot B- en T-memorycellen, T-suppressor, T-helper en waarschijnlijk ook cytotoxische K-cellen.

Het belangrijkste immunoglobuline, dat door plasmacellen in de darm geproduceerd wordt, is een dimeer van IgA, dat na koppeling aan de J-keten en de secretoire component door de epitheelcel uitgescheiden wordt als secretair IgA.

De voornaamste functie van secretair-IgA is te voorkomen dat (bacteriele) antigenen met het epitheel in aanraking komen (immuunexclusie)

Tabel 2.8. Primaire immunodeficiënties en het voorkomen van maagdarmziekten.*

Immunodeficiëntie	maagdarmafwijking
1. Geslachtsgebonden hypogammaglobulinemie	zelden
2. Geslachtsgebonden immunodeficiëntie met toegenomen IgM	maligne aandoeningen
3. Voorbijgaande hypogammaglobulinemie bij kinderen	diarree
4. Selectieve IgA-deficiëntie	spruw in $\pm 5\%$ (chronische darmontstekingen zelden)
5. Secretoire component deficiëntie	schimmelinfectie
6. Primaire hypogammaglobulinemie op latere leeftijd	zie tekst
7. Thymushypoplasie	schimmelinfectie
8. Ernstige gecombineerde immunodeficiëntie	chronische diarree
9. Ataxia teleangiëctasia	reticulo-endotheliale tumoren
10. Wiskott-Aldrich syndroom	maligne aandoeningen

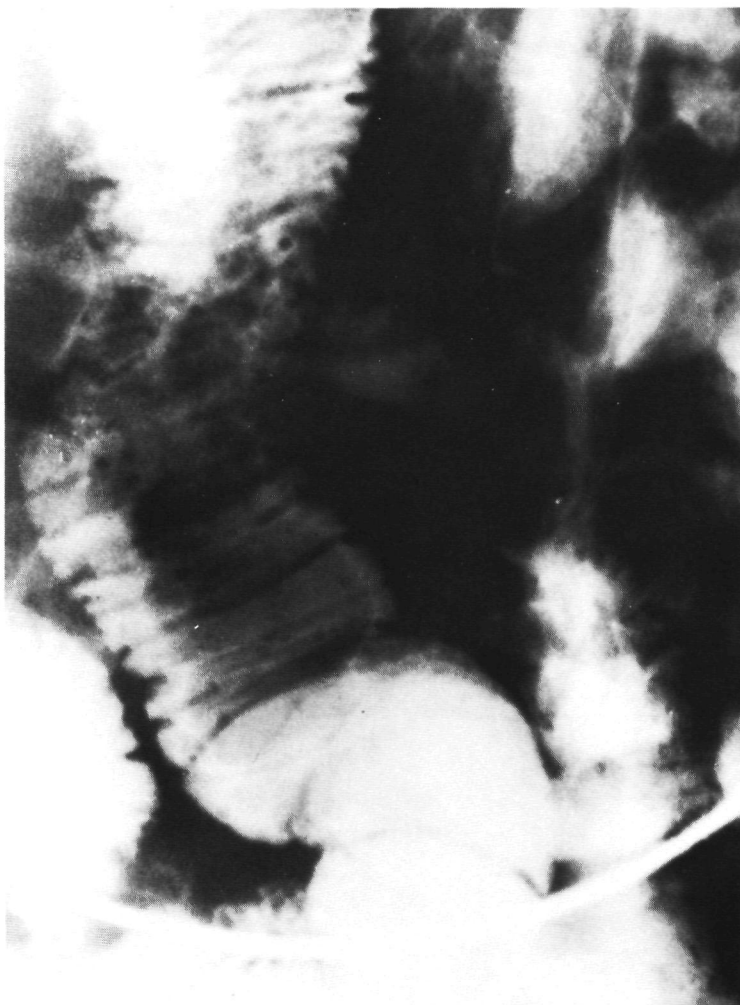
* Naar Katz e.a.²⁴⁶

Het lymfatisch apparaat van het maagdarmkanaal kan ook de aanzet geven tot oraal geïnduceerde algemene immuniteit en tolerantie.

2.6.5. Idiopathische verworven hypogammaglobulinemie

Patiënten met een primaire hypogammaglobulinemie hebben een geringer aantal en/of minder goed functionerende B-lymfocyten, al dan niet onder invloed van T-cellen. Primaire immunodeficiënties, die gepaard gaan met maagdarmaandoeningen, zijn gerangschikt in tabel 2.8. Opvallend is, dat geslachtsgebonden agammaglobulinemie, zoals die bij kinderen voorkomt en waarbij B-cellen vrijwel volledig ontbreken, zelden gepaard gaat met maagdarmstoornissen. Het meest frequent komen deze voor bij de idiopathische verworven hypogammaglobulinemie. Deze aandoening wordt in de Angelsaksische literatuur ook wel aangeduid als common variable agammaglobulinemia of late onset hypogammaglobulinemia.

De aandoening wordt gekenmerkt door een verlaagd gehalte aan IgG, IgA en IgM, dat pas optreedt na de eerste levensjaren.^{25,270,271} Naast



Nodulaire hyperplasie in een dunne-darmlis.

stoornissen in de B-celfunctie kunnen ook stoornissen in de T-celfunctie bestaan.^{270,271} Symptomen treden gewoonlijk op in het 15e-35e jaar en worden voornamelijk bepaald door recidiverende pyogene infecties.^{25,270,271} Aandoeningen, die tot een secundaire immunoglobuline-deficiëntie leiden, moeten zijn uitgesloten.

2.6.5.1. KLINISCH BEELD

De volgende verschijnselen kunnen optreden.^{25,184}

a. Bacteriële infecties.

Bij meer dan 80% van de patiënten komen recidiverende luchtweginfecties voor, met name pneumonieën en sinusitiden.

b. Gastro-intestinale afwijkingen.

Diarree wordt in ongeveer de helft van de onderzochte patiënten gevonden. Vaak blijkt er dan ook sprake te zijn van steatorroe.

— Giardiasis wordt bij de meerderheid van de patiënten met diarree en steatorroe gevonden, doch volgens Hermans e.a.²⁵ minder frequent bij patiënten zonder diarree

— Achloorhydrie na stimulatie met histamine zou bij ongeveer de helft van de patiënten voorkomen.²⁵ Bij deze patiënten wordt een normaal gastrinegehalte gevonden in het bloed, dat toe te schrijven is aan een antrumgastritis

— Bij ongeveer éénvierde van de patiënten komt cholelithiasis voor.²⁵ In hoeverre hierbij galzuormalabsorptie door een beschadigde mucosa en/of bacteriële overgroei en/of een vertraagde ontleding van de galblaas door een verminderde cholecystokinineproductie een rol speelt is niet goed bekend.

c. Maligne tumoren.

Hermans e.a.²⁵ vonden bij negen van de vijftig patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie een maligniteit. Vier patiënten hadden een maagcarcinoom en twee een lymforeticulaire maligniteit. Eén patiënt had een maligne thymoom.

d. Benigne thymoom.

Hermans e.a.²⁵ vonden bij drie van de vijftig patiënten een benigne thymoom. Eén van hen had een aplastische anemie.

e. Schildklierafwijkingen.

Hermans e.a.²⁵ vonden bij twee patiënten een hypothyreoïdie en bij twee patiënten een hyperthyreoïdie.

Van de maagdarfstoornissen staat de diarree met steatorroe op de voorgrond. Als oorzaak voor de diarree kunnen in aanmerking komen: bacteriële overgroei, giardiasis, mucosa-afwijkingen en pancreasinsufficiëntie.²⁵ Indien immunoglobulinen een belangrijke rol spelen bij de samenstelling van de bacteriële flora in het maagdarmkanaal, dan kan men verwachten, dat bij deze groep patiënten bacteriële overgroei optreedt en een oorzaak is van steatorroe.

2.6.5.2. Morfologie en immunohistologie van de dunne-darmmucosa

Bij histologisch onderzoek van jejunumbiopsieën kunnen de volgende bevindingen gedaan worden:

— normale villi,

Tabel 2.9. Plasmacellen in de jejunummucosa bij patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie.

Auteur	aantal patienten	normaal	verminderd	geen
Waldman e.a. ²⁹ 1964	4	1	1	2
Hughes e.a. ²⁷³ 1971	5		5	
Brown e.a. ¹⁸² 1972	3		3	
Ament e.a. ¹⁸⁴ 1973	19		9	10
Broom e.a. ²⁷ 1975	10		5	5
Webster e.a. ²⁶ 1977	6	2	2	2
Dawson e.a. ²⁸ 1979	1	1		
Totaal	48	4	25	19

- partiële tot subtotale vlokatrofie zoals bij gluten gevoelige spruw,
- nodulaire lymfatische hyperplasie, al dan niet gepaard gaande met partiële vlokatrofie.

De frequentie, waarmee deze afwijkingen worden gevonden, hangt nauw samen met het aantal biopsieën dat genomen is.²⁵ Partiële vlokatrofie wordt gevonden van 0⁹⁴-100%¹⁸⁴ en nodulaire lymfatische hyperplasie van 12%¹⁸³-68%²⁵. Deze noduli kunnen ook bij endoscopisch of röntgenologisch onderzoek van de maag, dunne darm en colon gezien worden. Bij histologisch onderzoek blijken de noduli te bestaan uit grote lymfoïde cellen omgeven door een smalle rand kleine lymfocyten. Plasmacellen worden bijna niet aangetroffen. De nodulus kan omgeven worden door een dun kapsel van bindweefsel.²⁵ De meerderheid van de lymfocyten in de noduli zijn waarschijnlijk T-lymfocyten.²⁷² Soms worden IgM en IgA dragende B-cellen aangetroffen.^{26,272}

Lang niet alle auteurs vermelden of er gekeken is naar plasmacellen in de dunne-darmbiopsien. Uit tabel 2.9. blijkt, dat het aantal plasmacellen in jejunumbiopsien van patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie sterk verminderd of vrijwel geheel afwezig is. Soms

kunnen echter normale aantallen gevonden worden. Onderzoek met immunofluorescentie- of immunoperoxydasetechnieken om immunoglobuline dragende of producerende lymfocyten aan te tonen zijn slechts sporadisch gedaan^{26,27} De resultaten zijn afhankelijk van de gebruikte techniek. Met immunofluorescentie werden vaker immunoglobuline dragende cellen in het jejunumbiopt gevonden,^{26,27} dan met de immunoperoxydasetechniek.²⁶ Voor de aanwezigheid van immunoglobuline producerende cellen in de darmmucosa bij deze patienten pleit ook, dat in vitro kweken van mucosabioten bij een deel van de patienten immunoglobulineproductie aantoonde.^{18,274}

Het lymfatisch weefsel van het maagdarmkanaal onderscheidt zich van het immuunapparaat elders in het lichaam door een andere verhouding van de verschillende immunoglobuline producerende cellen, door productie van secretair IgA, Peyer'se plaques en een specifiek lokale immuunrespons op antigenen. Bij patienten met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie is de rijping tot immunoglobuline producerende plasmacellen in het perifere bloed gestoord,^{27,275} waarschijnlijk een gevolg van een toegenomen T-suppressor celactiviteit.^{272,276,277} In het perifere bloed wordt gewoonlijk een normaal tot licht verlaagd aantal B-lymfocyten gevonden.^{25,270,278,279} Mogelijk is er een dissociatie tussen het lymfatisch weefsel in het maagdarmkanaal en het immuunapparaat elders in het lichaam, waarbij toch nog voldoende immunoglobulineproductie in de dunne darm plaatsvindt om een normale flora te handhaven.

2.7. METHODEN OM BACTERIELE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM OP TE SPOREN

2.7.1. Inleiding

Bacteriele overgroei in de dunne darm wordt gekenmerkt door een verhoogd aantal bacterien, gepaard gaande met verschijnselen van malabsorptie (§ 2.4.). De enige directe methode om bacteriele overgroei aan te tonen is bacteriologisch onderzoek van dunne-darmvocht. Dit maakt intubatie met een slang of operatief ingrijpen noodzakelijk. Daarom zijn minder belastende methoden ontwikkeld. Deze berusten merendeels op het aantonen van bacteriele omzettingsprodukten van voedsel in de uitademingslucht, urine of faeces en op deconjugatie van galzuren door bacterien. Gewoonlijk is echter niet goed te differentiëren tussen bacteriele overgroei in de dunne darm of een versnelde passage door de dunne darm met overloop van voedsel en galzuren naar het colon.

2.7.2. Bacteriologisch onderzoek van dunne-darmvocht

2.7.2.1 AFNAMETECHNIEKEN

In vroegere jaren is kennis over de bacteriele flora van het maagdarmkanaal wel verzameld bij overleden patienten,²⁸⁰ later door directe punctie van dunne-darminhoud tijdens een cholecystectomie¹³⁰ of tijdens een operatie bij ongevallenslachtoffers.²⁸¹ Het meest gebruikelijk is echter intuïtie van een slang via neus of mond, die onder röntgencontrole in de dunne darm wordt opgevoerd. Omdat de slang dan door de niet steriele neus of mond en slokdarm wordt opgevoerd, kan het lumen besmet worden met de flora uit deze gebieden. Zoals in § 2.2. en 2.4. beschreven is, bestaat de flora in het maagdarmkanaal deels uit strikt anaerobe bacteriën. Er moeten dan ook strikt anaerobe afname- en transportmethoden gebruikt worden. Gewoonlijk wordt een steriele polyvinyl of polyethyleen catheter gebruikt met doorgaans een inwendige diameter van 2 mm^{12,15} en een lengte van 1-4 m, afhankelijk van de plaats in de dunne darm die men wil bereiken. Soms wordt een multipiele dunne-darmslijmvliesbiopeteur gebruikt, waaraan een slangetje is verbonden.³³ De inhoud van de polyvinyl of polyethyleen slangetjes voor het afzuigen van dunne-darmvocht varieert van ongeveer 2-7 cm³.^{282,283} Om de slang sneller te laten meevoeren met de peristaltiek wordt het distale uiteinde vaak verzwaard met een kwikzakje.^{12,14,15,79,282}

De plaats van afnemen wordt röntgenologisch gecontroleerd door een radio-opake slang of door radio-opake merktekens te gebruiken.^{15,79,133,284} Soms wordt de afstand van de tandenrij tot de distale tip van de slang gemeten^{14,283} en/of wordt er na het afnemen van dunne-darmvocht contrast of lucht ingespoten.^{12,14} Een enkeling controleert alleen de ligging door het opzuigen van gallig vocht²⁸³ en soms wordt niet precies aangegeven, hoe de ligging gecontroleerd wordt.^{13,81,176} Toch is het aangeven van de plaats van afnemen van groot belang, omdat meer distaal in de dunne darm het aantal bacteriën bij normale personen toeneemt (zie § 2.2) en bij plaatselijke afwijkingen mogelijk alleen plaatselijk verhoogde aantallen bacteriën gevonden kunnen worden.

Lang niet altijd worden maatregelen genomen om besmetting van het lumen van de slang tijdens passage door mond of neus en slokdarm te voorkomen. Vrijwel altijd wordt een slang gebruikt met een open uiteinde of een zij-opening.^{12,15,79,133} Alleen de capsule volgens Shiner¹⁵ gaat gesloten naar binnen en naar buiten en alleen Macy e.a.²⁸² en Rasmussen e.a.²⁸⁵ geven een methode aan, waarbij het distale uiteinde wordt afgesloten met een agarplug of een dunne membraan. Sommige auteurs vullen de slang met water of fysiologisch zout om aldus binnendringen van de bacteriën

te voorkomen.¹³ Sommigen spoelen de slang met fysiologisch zout wanneer de pylorus gepasseerd is,^{14,79} of blazen lucht door de slang, voordat materiaal opgezogen wordt.^{12,79,282} Toch blijkt de laatste 10 cm van de slang besmet te zijn, wanneer de slang gevuld met water wordt ingebracht.²⁸² Een auteur¹²⁵ meent met behulp van een slang met een open uiteinde aan te tonen, dat het proximale deel van de dunne darm besmet is met speeksel, zonder dat hij voorzorgsmaatregelen heeft genomen om besmetting van het lumen van de slang tijdens het opvoeren in de mond te voorkomen.

Vrijwel alle auteurs verkrijgen dunne-darmsap door langzaam met behulp van een steriele spuit te zuigen. Sommigen melden, dat de eerste ml weggegooid worden^{12,133,176,283} of een volume gelijk aan het volume van de slang^{14,79} of vermelden hierover niets.^{13,15,33,81} Het is echter lang niet zeker, dat opzuigen van een volume, dat gelijk is aan het volume van de slang, besmetting uit het proximale deel van het maagdarmkanaal met bacteriën opheft. Wanneer meer monsters genomen worden, wordt dit vaak door dezelfde slang gedaan¹²⁻¹⁴ en slechts sporadisch door een dubbel-lumen slang.^{15,282} Tussen de monsternames wordt de slang soms doorgeblazen met lucht,^{12,14} waarbij waarschijnlijk druppels aan de binnenkant van de slang blijven hangen, waardoor het kweekresultaat van de volgende monsters beïnvloed kan worden.

Er worden geen voorzorgsmaatregelen genomen om anaerobe condities te handhaven in de slang en spuit, waarmee het dunne-darmvocht afgenomen wordt, behalve door Macy e a. (1978),²⁸² die gekookt en steriel water hebben gebruikt en Mallory e a. (1973)²¹⁵ die de slang hebben doorgeblazen met zuurstofvrije stikstof.

De inhoud van de spuit wordt soms in een medium als bouillon,⁷⁹ in niet nader genoemde anaerobe transportmedia¹³³ of in een anaerobe buis^{124,125,282} gespoten. Incidenteel wordt een monster meteen ingevroren in droog ijs¹³ of vloeibare stikstof¹²⁵ en tijdelijk bewaard. Sommigen melden over het transport niets.^{12,15,79,81}

Voor zover vermeld wordt het dunne-darmsap binnen een half uur,^{14,15} twee uur^{12,283} of 'onmiddellijk',^{79,133,176} in een anaerobe pot of kast overgebracht.

De monsters worden soms nuchter¹³³ en soms zowel nuchter als na een maaltijd afgenomen,^{13-15,79} wat de tellingen zeker zal beïnvloeden (zie § 2.1.2.). Sommigen vermelden niets over het tijdstip van afname ten opzichte van de maaltijd.^{81,125,285} De belangrijkste gegevens over de methoden van afnemen bij de verschillende auteurs zijn samengevat in tabel 2.10

Tabel 2.10. Literatuur over de wijze van afnemen van dunne-darmvocht.

Auteur	vaststelling van de plaats van afnemen	voorkomen van orale besmetting	anaeroob afnemen	nuchter	na maaltijd
Dellipiani e.a. ⁷⁹ 1964	+	±	—	+	+
Kalser e.a. ¹⁵ 1966	+	—	—	+	+
Gorbach e.a. ¹² 1967	±	—	—	—	+
Drasar e.a. ¹³ 1969	—	±	—	+	+
Hamilton J.D. e.a. ¹⁴ 1970	±	±	—	+	+
Goldstein e.a. ⁸¹ 1973	n.v.	—	±	n.v.	n.v.
Macy e.a. ²⁸² 1978	—	+	+	n.v.	+
King e.a. ¹³³ 1980	+	—	—	+	—
Hamilton I. e.a. ¹²⁵ 1982	+	—	—	n.v.	n.v.
Rasmussen e.a. ²⁸⁵ 1983	+	+	—	n.v.	n.v.
+ = ja — = nee ± = onvoldoende n.v. = niet vermeld					

2.7.2.2. MICROBIOLOGISCHE TECHNIEKEN

Gewoonlijk wordt gebruik gemaakt van non-selectieve en selectieve media om aantallen en soorten bacteriën te bepalen. Een nadeel van non-selectieve media is, dat bacteriën, die alleen in lage aantallen voorkomen, overwoekerd worden. Een nadeel van selectieve media is, dat de groei van het te selecteren micro-organisme mogelijk beïnvloed wordt. In de oudere literatuur¹²⁻¹⁵ worden zeer veel verschillende voedingsbodems gebruikt, wat onderlinge vergelijkbaarheid moeilijk maakt. De laatste jaren is de noodzaak van selectieve media verminderd, omdat de bacteriën beter geïdentificeerd kunnen worden met biochemische en gaschromatografische

methoden, zoals beschreven in Bergey's 'Manual of determinative bacteriology'²⁸⁶ en in 'Anaerobe laboratory manual'.²⁸⁷ Er zijn nu commerciële systemen beschikbaar (API[®], Minitek[®]) voor het determineren van aerobe, facultatief anaerobe en strikt anaerobe bacterien. Deze systemen zouden ook voor de strikt anaerobe bacterien vergelijkbaar zijn met het VPI systeem, zoals dit ontwikkeld is door Virginia Polytechnic Institute in Blacksburg, USA ^{287,288}

Naast het gebruik van media, die voldoende rijk zijn om ook te voldoen aan de hoge eisen van strikt anaerobe bacterien, moet ervoor gezorgd worden, dat de vloeistof die gebruikt wordt om verdunningsmedia te maken, niet toxisch is. Soms wordt hiervoor steriel gedestilleerd water of fysiologisch zout¹³ gebruikt. Van dit laatste medium is aangetoond, dat al binnen een half uur een deel van de bacterien dood gaat.²⁸⁹

Naast betere mogelijkheden om de bacterien te determineren is de laatste jaren ook meer aandacht geschonken aan de strikt anaerobe condities, die nodig zijn om bacterien uit het maagdarmkanaal te kweken. Meer dan 99% van de bacterien in het maagdarmkanaal groeien alleen onder strikt anaerobe condities (§ 2.2.4.) Aanvankelijk werd het bereiden en enten van voedingsbodems en het maken van verdunningsreeksen zonder anaerobe voorzorgsmaatregelen gedaan. Wel werden na enten de platen in een pot gedaan, waarin met behulp van een catalysator binnen 2-4 uur anaerobe omstandigheden werden gemaakt. Duidelijk is echter geworden, dat kortdurende blootstelling aan zuurstof van ruim een half uur al letaal is voor een deel van de anaerobe bacterien.^{290,291} Wanneer het verdunningsmedium en de voedingsbodems onder anaerobe omstandigheden zijn gemaakt en beent, dan zouden 19%²⁹⁰-95%¹¹¹ van de strikt anaerobe bacterien gekweekt kunnen worden. Deze gegevens zijn verkregen door microscopische tellingen en kwantitatieve kweekresultaten met elkaar te vergelijken.¹¹¹ De gevoeligheid voor zuurstof loopt voor zogenaamde strikt anaerobe bacterien nogal uiteen.²⁹⁰ Bij zeer gevoelige soorten als *Bacteroides fragilis* zou reeds na een half uur aanzienlijke sterfte optreden. De meeste *Clostridium* stammen zouden veel minder gevoelig zijn voor zuurstof.^{290,291} De laatste jaren is een systeem ontwikkeld, waarbij de voorbereiding, enting en bebroeding in dezelfde anaerobe ruimte verricht kan worden. De anaerobe kasten worden continu doorstroomd met een mengsel van inerte gassen, welke eerst nog geleid worden over een catalysator om sporen O₂ te verwijderen ^{292,293} De concentratie O₂ zou in deze ruimte 5 à 10 ppm²⁹² of zelfs minder dan 1 ppm zijn ²⁹³ Vergelijkend onderzoek^{292,294} laat zien, dat de opbrengst aan levende bacterien in deze anaerobe kamers veel hoger is, dan in de vroeger gebruikte anaerobe potten ^{12 14}

Tabel 2.11. ^{14}C -Glycinecholzuur-ademtest. Uitkomsten bij normale personen.

Auteur	dosis μCi	meet- duur (uur)	aantal nor- malen	gemid- delde leeftijd	hoogste ¹ waarde	cumulatieve ² excretie in %	faeces excretie ^{14}C
Sherr e.a. ⁶⁴ 1971	5	6	7	49	n.v.	$2,2 \pm 0,6$ (0,6–4,4)	n.v.
Fromm e.a. ²⁹⁶ 1973	10	8	18	n.v.	2,4	$1,97 \pm 0,35^3$	+
De Groot e.a. ²⁹⁷ 1976	5	10	14	n.v.	1,5	n.v.	n.v.
Roda e.a. ²⁹⁸ 1977	5	8	20	n.v.	n.v.	$3,1 \pm 1,2^3$	n.v.
Roller e.a. ²⁹⁹ 1977	5–10	6	11	51	4,9	$2,70 \pm 0,44$	+
Scarpello e.a. ³⁰⁰ 1977	5	6	18	42,6 (19–67)	n.v.	$1,97 \pm 0,25$ (0,7–4,0)	+
Thaysen ³⁰¹ 1977	10	6	19	53 (26–85)	$1,3^3$	n.v.	+
Rutgeerts ³⁰² 1981	5	8	23	n.v.	5,9	$2,7 \pm 0,34$	+

1 Hoogste waarde: als % toegediende dosis $^{14}\text{C} \times 10^{-3}/\text{mmol}$ uitgeademd CO_2 .

2 Cumulatieve excretie in %: als berekend % van de toegediende dosis uitgeademd over de meetduur. Spreiding tussen haakjes.

3 De opgegeven waarden zijn omgerekend naar de bij 1 genoemde eenheid.

+ ^{14}C in faeces bepaald. n.v. = niet vermeld of niet verricht.

2.7.3. Onderzoek van galzuren

2.7.3.1. ^{14}C -GLYCINECHOLZUUR-ADEMTEST

In § 2.1.3.3. is al aangegeven, dat sommige bacteriën zoals facultatief anaërobe enterococci, staphylococci en strikt anaërobe bacteriën het vermogen tot deconjugeren van galzuren hebben. Andere bacteriën zoals de Enterobacteriaceae hebben dit vermogen niet. Van dit vermogen tot deconjugeren is gebruik gemaakt bij het ontwikkelen van de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest. Bacteriën kunnen het met ^{14}C gemerkte glycine afsplitsen, waarna ^{14}C -glycine door bacteriën in het darmkanaal of na absorptie door weefselenzymen wordt omgezet tot o.a. $^{14}\text{CO}_2$. Het $^{14}\text{CO}_2$ wordt snel en vrijwel volledig uitgeademd.²⁹⁵ Bij een overmaat aan bacteriën in de dunne darm, maar ook bij een verminderd functioneren van de laatste ileum-

lissen, met daardoor overloop van galzuren naar het colon, kan een verhoogde deconjugatie van galzuren optreden, wat leidt tot toename van $^{14}\text{CO}_2$ uitscheiding in de uitademingslucht.

In 1971 beschreven Fromm e.a.⁶⁸ een eenvoudige test voor het meten van een verhoogde deconjugatie van galzuren in de dunne darm of het colon. Na toediening van 10 microcurie ^{14}C -glycinechozuur per os werd elk uur in de uitademingslucht de hoeveelheid $^{14}\text{CO}_2$ gemeten, die werd uitgedrukt als % van de toegediende dosis per mmol uitgeademd CO_2 . In tabel 2.11. zijn de gegevens bij normale personen van 8 auteurs samengevat. Er is geen uniformiteit wat betreft de toegediende dosis, het aantal uren dat gemeten wordt en de opgegeven normaalwaarden. Het hoogste percentage, dat in de uitademingslucht bij normale personen gemeten werd, varieerde van $1.3\text{-}5.9 \times 10^3$ van de toegediende dosis per mmol uitgeademd CO_2 . Het berekende cumulatieve percentage, dat de hoeveelheid van de toegediende dosis weergeeft, die gedurende het aantal gemeten uren wordt uitgeademd, wordt niet altijd opgegeven. Ook wordt meestal niet vermeld, hoe de groep normale proefpersonen is samengesteld. Soms wordt zelfs een controlegroep genomen van patienten met diarree, welke niet veroorzaakt werd door bacteriele overgroei of malabsorptie.¹³³

Onlangs is bij oudere mensen bacteriele overgroei beschreven in de dunne darm, zonder dat er duidelijk anatomische afwijkingen waren.^{175, 303, 316} Mogelijk speelt een verminderde motiliteit bij oudere mensen een rol.³⁰⁴ Het zou dan ook nuttig zijn bij normale oudere proefpersonen vast te stellen, wat het aantal en de soorten bacterien zijn, die in de dunne darm voorkomen en wat in deze leeftijdsgroep de normaalwaarden voor de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest zijn. Slechts drie auteurs^{64, 299, 300} geven precies aan, welke dosis gegeven werd, gedurende welke tijd gemeten is en wat de normaalwaarden waren. Zij noemen ook de gemiddelde leeftijd van de proefpersonen.

Over de waarde van de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest bij het opsporen van bacteriele overgroei en/of verminderd functioneren van de laatste ileumlissen zijn de meningen niet eensluidend. In tabel 2.12. zijn de gegevens van 12 auteurs samengevat. Wanneer bacteriele overgroei vastgesteld is op grond van klinische en/of bacteriologische gegevens, is de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest in ongeveer 80% van de gevallen gestoord. De diagnose bacteriele overgroei was bij ruim 80% op grond van bacteriologische gegevens gesteld. Een verminderd functioneren van de laatste ileumlissen, vastgesteld op grond van rontgenologische gegevens en/of door meting van de galzuurexcretie in de faeces^{179, 296, 300, 302} gaf bij ruim 70% een gestoorde ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest. Meting van galzuren in de faeces zou in 100% van de gevallen^{179, 296} kunnen onderscheiden tussen een ab-

Tabel 2.12. Het voorkomen van een abnormale ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest bij patiënten met bacteriële overgroei of een abnormaal of niet functioneren van de laatste ileumlis.

Auteur	bacteriële overgroei		jejunumkweek abnormaal	dysfunctie laatste ileumlis	
	%	N		%	N
Sherr e.a. ⁶⁴ 1971	100	4/4	4/4	100	7/7
Parkin e.a. ⁹² 1972	57	4/7	6/7		
Fromm e.a. ²⁹⁶ 1973	100	5/5	n.v.	73	14/19
Pedersen e.a. ¹⁷⁹ 1973	80	12/15	15/15	63	10/16
De Groot e.a. ²⁹⁷ 1976	100	10/10	7/7	100	35/35
Roda e.a. ²⁹⁸ 1977	90	18/20	20/20		
Roller e.a. ²⁹⁹ 1977			n.v.	90	9/10
Scarpello e.a. ³⁰⁰ 1977	83	10/12	n.v.	53	18/34
Lauterberg e.a. ³⁰⁵ 1978	69	16/23	23/23	70	26/37
Farivar e.a. ⁶⁹ 1979	100	12/12	9/12	71	5/7
King e.a. ¹³³ 1980	67	8/12	12/12		
Rutgeerts ³⁰² 1981	86	6/7	7/7	60	13/22
Totaal	83	105/127	103/107	73	137/187

n.v. = niet verricht

N = aantal onderzochte personen

normale ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest door bacteriele overgroei of een gestoord functioneren van de laatste ileumlissen. Een deel van de patienten met bacteriele overgroei kan echter ook een gestoorde functie van de laatste ileumlissen hebben, zoals bij de ziekte van Crohn. Rutgeerts (1981)³⁰² liet zien, dat bij deze patienten na toediening van antibiotica de uitscheiding van galzuren in de faeces aanzienlijk kan toenemen. Bij patienten met een abnormale functie van het ileum en desondanks een negatieve ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest zou sprake kunnen zijn van een versnelde passage in het colon, waardoor de tijd zou ontbreken voor het deconjugeren van galzuren in het colon.³⁰² Toediening per os van een marker als polyethyleenglycol,³⁰² carmijnrood,³⁰¹ ⁵¹CrCl₃,²⁹⁶ taurocholzuur-2,4-³H²⁹⁶ of (23-⁷⁵Se)-25-homocholzuurtaurine,³⁰⁷ zou deze groep op het spoor kunnen brengen. Sommige auteurs^{64,68,297} menen bacteriele overgroei en verminderd functioneren van de laatste ileumlissen te kunnen onderscheiden, doordat bij bacteriele overgroei de hoogste waarde binnen 4 uur zou optreden. Anderen^{306,308} konden dit echter niet bevestigen. Het verschijnen van de piek hangt mede af van de ontledigingstijd van de maag.

De specificiteit van de test zou 90 a 100% zijn ^{64,68,179,296,301,302,305}. De ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest zou ook gestoord kunnen zijn door een zeer snelle passage door het maagdarmkanaal zoals bij laxantiamisbruik (eigen waarneming), of na cholecystectomie³⁰⁹, waarbij er sprake is van een verhoogde turnover van galzouten met een verhoogd verlies van glycinecholzuur in het colon.

2.7.3.2. BEPALING VAN ONGECONJUGEEERDE GALZUREN IN DUNNE-DARMVOCHT

In de lever worden galzuren geconjugeerd aan taurine of glycine. In § 2.5.2. is aangegeven, dat bacteriele overgroei kan leiden tot deconjugatie van galzuren in de dunne darm. Bepaling van ongeconjugeerde galzuren in dunne-darmsap is in beperkte mate gedaan. Het vereist voor de patient een enigszins belastende invasieve techniek, waarbij er gewoonlijk alleen sprake is van onderzoek van het proximale deel van de dunne darm. Bovendien vindt deconjugatie van galzuren lang niet door alle bacteriën plaats. Met name de frequent voorkomende Enterobacteriaceae en streptococci zijn hiertoe zelden in staat.

Nadat in vitro was aangetoond, dat jejunumvocht van patienten met bacteriele overgroei tot deconjugatie van galzuren in staat was,^{91,310} werd aangetoond, dat jejunumvocht van patienten met bacteriele overgroei ongeconjugeerde galzuren bevatte.^{78,181} Sommigen¹⁹⁴ vonden meting van gedeconjugeerde galzuren in jejunumvocht een meer betrouwbare maat dan bacterietellingen in het dunne-darmsap. Anderen^{59,92,215} vonden dit

niet. De mate van deconjugatie zou afhangen van het tijdstip na de maaltijd,^{194,215} de plaats van afnemen,^{78,215} en waarschijnlijk in niet onbelangrijke mate ook van het type patient.

2.7.3.3. BEPALING VAN DE RATIO GLYCINE- EN TAURINECONJUGATEN IN DUNNE-DARMVOCHT

In § 2.5.2. is aangegeven, dat toegenomen deconjugatie van galzuren aanleiding kan geven tot een relatieve verhoging van de hoeveelheid glycineconjugaten in dunne-darmvocht. Bij normale personen zou de verhouding tussen glycine- en taurineconjugaten kleiner dan 5 zijn, zowel in het jejunum als in het ileum.^{215,216} Slechts bij enkele patienten met bacteriele overgroei is de glycine/taurineratio gemeten. Gewoonlijk wordt een glycine/taurineratio gevonden, die groter is dan 5,^{78,92,215} doch niet bij alle patienten.^{78,92} In het meer distale deel van de dunne darm wordt bij bacteriele overgroei de glycine/taurineratio kleiner.⁷⁸ Aangezien de meting van de glycine/taurineratio een invasieve, voor de patienten belastende methode is, lijkt deze bepaling geen belangrijk voordeel op te leveren boven de eerder genoemde technieken.

2.7.3.4. BEPALING VAN ONGECONJUGEERDE GALZUREN IN HET SERUM

Bacteriele overgroei in de dunne darm kan leiden tot deconjugatie van galzuren. De gedeconjugeerde galzuren kunnen over de hele lengte van de dunne darm geabsorbeerd worden. Mogelijk leidt dit ook tot een verhoging van ongeconjugeerde galzuren in het bloed. Bepaling van ongeconjugeerde galzuren in het serum zou een aantrekkelijke methode kunnen zijn om op indirecte wijze bacteriele overgroei aan te tonen. In 1969 toonden Lewis e.a.²¹⁴ bij vijf patienten met bacteriele overgroei een aanzienlijke verhoging aan van de ongeconjugeerde galzuren in het serum, waarbij de concentratie meer dan 10 $\mu\text{mol/l}$ in nuchtere toestand bedroeg. Mogelijk treedt na een maaltijd een nog grotere stijging op van ongebonden galzuren in het serum.¹⁹⁴ De ratio glycine- en taurineconjugaten in het serum was bij deze vijf patienten ook hoger dan bij normale personen.

2.7.4. Bepaling van de H_2 concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van glucose

In § 2.5.4. is aangegeven, dat bacterien in staat zijn tot afbraak van suikers, waarbij onder andere H_2 vrijkomt. Het maagdarmkanaal is de enige plaats in het lichaam, waar produktie van H_2 kan plaatsvinden. H_2 wordt deels geresorbeerd en uitgescheiden met de uitademingslucht,²²⁷ wordt deels geloosd als flatus³¹¹ of wordt door bacterien gebruikt.

Na orale toediening van glucose wordt bij normale personen deze suiker geresorbeerd in de dunne darm. Alleen bij een zeer snelle passage kan de glucose terecht komen in het colon en aldaar gemetaboliseerd worden.²²⁵ Bij overgroei van bacterien in de dunne darm kan glucose daar afgebroken worden en aanleiding geven tot een verhoogde uitscheiding van H_2 in de uitademingslucht. In beperkte mate is dit verschijnsel gebruikt om bacteriele overgroei aan te tonen. Bij 22%²²⁵-33%³¹² van patienten, bij wie bacteriele overgroei was bewezen door een jejenumkweek, trad geen pathologische stijging op van de H_2 uitscheiding in de uitademingslucht. De resultaten zullen afhangen van de aanwezigheid van bacterien, die glucose kunnen omzetten³¹³ of het gevormde H_2 weer omzetten in andere verbindingen zoals CH_4 , van de ontledigingstijd van de maag, de plaats en uitgebreidheid van de bacteriele overgroei in de dunne darm,^{225, 226} en waarschijnlijk ook van de dosis glucose

2.7.5. Bepaling van $^{14}CO_2$ in de uitademingslucht na orale toediening van ^{14}C -D-xylose

In § 2.5.4. is al aangegeven, dat sommige bacterien in staat zijn tot afbraak van xylose, waarbij onder andere CO_2 geproduceerd wordt. Nadat dit in de dunne darm opgenomen is, wordt het uitgescheiden in de uitademingslucht. King e.a. (1979)⁶¹ ontwierpen een test, waarbij oraal een zeer geringe hoeveelheid van 1 g ^{14}C -D-xylose werd toegediend. Door gebruik te maken van een lage dosis xylose zou de kans, dat er xylose in het colon komt aanzienlijk verminderd worden. Door de $^{14}CO_2$ in de uitademingslucht te meten, konden zij patienten met bacteriele overgroei scheiden van normale personen. Wanneer dezelfde test werd uitgevoerd met 25 g ^{14}C -D-xylose was bij vijf van de twintig patienten met bacteriele overgroei deze test negatief door een grote spreiding van $^{14}CO_2$ in de uitademingslucht bij normale personen. Nadelen van deze test zijn, dat er radio-actief materiaal wordt gebruikt, dat niet alle bacterien xylose metaboliseren en dat bij patienten met beschadiging van het dunne-darmslijmvlies er sprake kan zijn van een vals positieve test, wanneer xylose het colon bereikt na onvoldoende absorptie in de dunne darm. Wanneer de bacteriele overgroei beperkt is tot het distale deel van de dunne darm, zou de test vals negatief kunnen zijn.

2.7.6. Bepaling van D-xylose-excretie in de 5-uurs urine na orale toediening van 25 g D-xylose

De D-xylose test wordt gebruikt om een gestoorde absorptie in de dunne

darm ten gevolge van beschadiging van het dunne-darmepitheel op het spoor te komen. Metabolisering van xylose door bacteriën in de dunne darm zou aanleiding kunnen geven tot een verminderde xylose-excretie in de urine. Bij een beperkt aantal patiënten met bacteriële overgroei is deze test verricht.^{61,72} Bij ongeveer 75% van de patiënten met bacteriële overgroei werd een verminderde uitscheiding in de 5-uurs urine gevonden. Een belangrijk nadeel van deze test is, dat deze in het geheel niet specifiek is voor bacteriële overgroei.

2.7.7. Schillingtest met gelijktijdige toediening van intrinsic factor

In § 2 5 5 is al aangegeven, dat bacteriën in staat zijn tot opname en omzetting van vitamine B₁₂ ook bij gelijktijdige toediening van intrinsic factor. Een normale resorptie van vitamine B₁₂ is tevens afhankelijk van een normaal functionerende pancreas en van een normaal functionerende laatste ileumlis. Gewoonlijk werd na orale toediening van 0.5-1 microcurie ⁵⁷Co-vitamine B₁₂ met intrinsic factor de uitscheiding van ⁵⁷Co in de 24-uurs urine gemeten,^{61,69,193,194,314} zelden in de 48-uurs urine.³¹⁴ Bij 42%⁶¹-100%¹⁹³ van de patiënten, bij wie bacteriële overgroei bewezen was met een jejunumkweek, werd een gestoorde Schillingtest gevonden. Gemiddeld werd bij 65% van de patiënten met bacteriële overgroei uit de series van bovengenoemde auteurs een gestoorde Schillingtest gevonden. De Schillingtest kan echter ook afwijkend zijn door een gestoorde functie of na verwijdering van de laatste ileumlis zoals bij de ziekte van Crohn.^{193,194}

2.7.8. Bepaling van de indicanuitscheiding in de 24-uurs urine

In § 2 5 3. is al aangegeven, dat bacteriën aminozuren als tryptofaan en tyrosine kunnen afbreken tot indol en fenolen. Indol wordt geabsorbeerd en in de lever omgezet in indican. De indicanuitscheiding hangt af van de hoeveelheid eiwit in het dieet.^{218,315} Niet altijd wordt een omschreven dieet gebruikt.^{14,194} Bij 55%¹⁴-100%,²¹⁸ met een gemiddelde van 77%,^{14,193,194,218} van de patiënten met bacteriële overgroei wordt een verhoogde indicanuitscheiding gevonden. Een verhoogde indicanuitscheiding in de urine is echter niet specifiek voor bacteriële overgroei. Ook bij darmspruw, versnelde darmpassage en bij pancreasinsufficiëntie¹⁴ kan een verhoogde indicanuitscheiding gevonden worden.

Wanneer ook phenol, een afbraakprodukt van tyrosine, in de 24-uurs urine bepaald wordt, zou men volgens Aarbakke e a.²¹⁸ veel beter patiënten met bacteriële overgroei kunnen scheiden van patiënten met andere aandoeningen.

Tabel 2.13. Vetexcretie bij bacteriële overgroei.

Auteur	verzamel- periode in dagen	vet in dieet (g)	normale excretie per dag (g)	aantal patiënten	abnormale excretie %
Tabaqchali e.a. ⁹¹ 1966	3	n.v.	n.v.	10	70
Goldstein e.a. ⁸⁹ 1969	3	n.v.	n.v.	7	42
Hamilton J D. e.a. ¹⁴ 1970	3	100	n.v.	9	56
Farrar e.a. ⁷² 1972	3	110	n.v.	8	79
Parkin e.a. ⁹² 1972	5	n.v.	<6	7	42
Northfield e.a. ¹⁹⁴ 1973	≥3	75	<5	13	61
De Groot e.a. ²⁹⁷ 1976	n.v.	n.v.	<6	5	100
Farivar e.a. ⁶⁹ 1979	3	n.v.	n.v.	12	100
King e.a. ⁶¹ 1979	3	100	≤7*	19	73
Totaal				90	71

n.v. = niet vermeld

* % van hoeveelheid vet in dieet

2.7.9. Bepaling van de vetexcretie in de faeces

In § 2.5.2. is al uitvoerig aangegeven, waarom bij bacteriële overgroei een gestoorde vetabsorptie kan optreden. Een gestoorde vetabsorptie is zeker niet specifiek voor bacteriële overgroei. Bij aandoeningen als darmspruw en pancreasinsufficiëntie en na dunne darmresectie kan een gestoorde vetabsorptie optreden. In tabel 2.13. zijn de gegevens vermeld van auteurs, die de vetexcretie bepaalden bij patiënten, bij wie de diagnose bacteriële overgroei gesteld was met behulp van een jejunumkweek. Bij gemiddeld 71% van de patiënten werd een gestoorde vetexcretie gevonden.

Hoofdstuk 3

Methoden van onderzoek en onderzochte personen

3.1. INLEIDING

Doel van het onderzoek was een eenvoudige en betrouwbare methode te vinden voor het opsporen van het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm en een beter inzicht te krijgen in de wisselwerking tussen de dunne-darmflora en enkele gastheerfactoren. Om dit onderzoek te kunnen uitvoeren was het noodzakelijk eerst met strikt anaerobe technieken na te gaan hoe de dunne-darmflora bij gezonde personen was samengesteld en bij patiënten met

- achloorhydrie,
- hypogammaglobulinemie,
- bacteriele overgroei in de dunne darm.

Om de specificiteit van de opsporingsmethoden te beoordelen werd tevens een groep patiënten onderzocht met een rontgenologisch normaal beeld van de dunne darm, doch wel met verschijnselen van malabsorptie en/of een versnelde dunne-darmpassage. Géén van de patiënten in deze groep had hoge aantallen bacteriën in het proximale deel van het jejunum.

Om te beoordelen wat een eenvoudige en betrouwbare methode is om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen werden de volgende onderzoeken verricht.

- ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest,
- bepaling van ongeconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht,
- bepaling van ongeconjugeerde galzuren in het serum,
- bepaling van de H_2 concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van glucose,
- bepaling van de D-xylose excretie in de 5-uurs urine na orale toediening van 25 g D-xylose,
- Schillingtest met intrinsic factor,
- bepaling van de indicanuitscheiding in de 24-uurs urine,
- bepaling van de vetexcretie in de faeces.

Alle onderzoeken bij een patient of een controlepersoon, inclu-

sief het bacteriologisch onderzoek werden verricht binnen een periode van drie weken. Minstens een maand voor het begin van de onderzoeksperiode werd het eventueel gebruik van antibiotica gestopt en minstens 24 uur voor het begin van het onderzoek werden alle andere medicamenten gestopt.

Om de wisselwerking tussen immunoglobulinen en de bacteriele flora van de dunne darm te onderzoeken vormen patienten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie een geschikte groep. Een deel van deze patienten heeft een achloorhydrie (§ 2.6.5.1.). Omdat maagzuur een rol kan spelen bij het handhaven van een normale flora in de dunne darm (§ 2.1.3.2.), was het noodzakelijk een groep patienten te onderzoeken met geen andere afwijking dan een achloorhydrie.

Er zijn aanwijzingen, dat op oudere leeftijd bacteriele overgroei in de dunne darm kan voorkomen zonder anatomische afwijkingen.^{175,303,316} Om de bacteriologische gegevens en de waarde van de opsporingsmethoden voor bacteriele overgroei te kunnen beoordelen, zou het dus van belang kunnen zijn rekening te houden met de leeftijd van de onderzochte personen. Daarom werd de groep controlepersonen zo samengesteld, dat mannen en vrouwen van verschillende leeftijdsklassen hierin vertegenwoordigd waren.

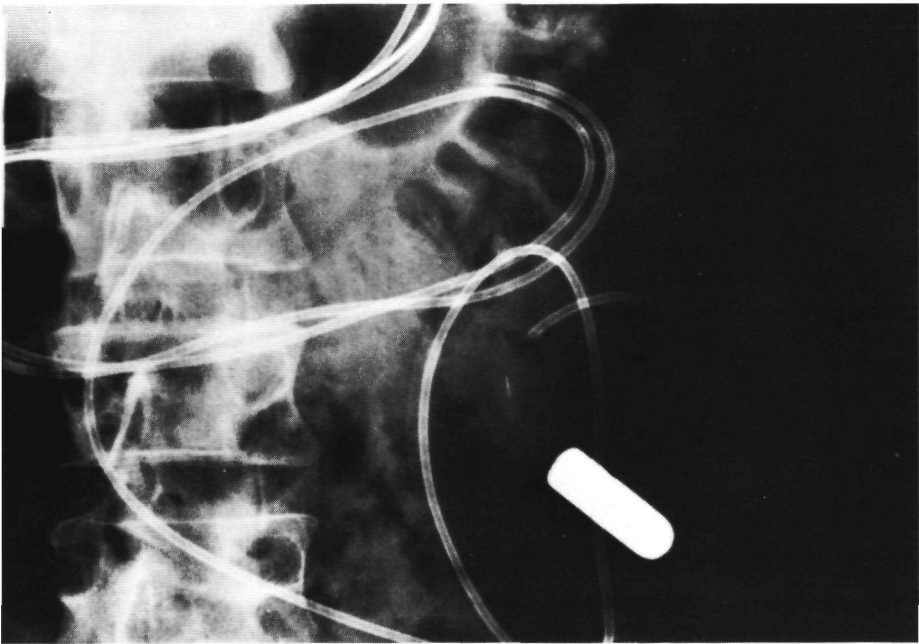
3.2. OPSPORINGSMETHODEN VOOR BACTERIELE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM

3.2.1. Bacteriologisch onderzoek van dunne-darmvocht

3.2.1.1 METHODE VOOR HET AFNEMEN EN TRANSPORT VAN DUNNE-DARMVOCHT

Aan de twee slangen van een multi-pele zuigbiop-teur zoals beschreven door Haex e.a.³¹⁷ werden twee radio-opake polyvinylchloride slangetjes gelijmd. Deze slangetjes hadden een lengte van respectievelijk 220 en 145 cm, een uitwendige diameter van 2,2 mm en een inwendige diameter van 1.8 mm. Het distale einde van het slangetje lag respectievelijk 4 en 79 cm boven de multi-pele biop-teur en had één eindstandige opening en één zijopening 1 cm daarboven. De diameter van het gehele slangensysteem was 5 mm. Het proximale einde van de radio-opake slangetjes werd afgesloten met een steriel driewegkraantje, waarop tevens een steriel slangetje kon worden aangesloten om te hevelen en te zuigen.

De multi-pele biop-teur met slangensysteem werd gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide. Onder steriele omstandigheden werden achter-



Slangen-systeem met multipele biopteur.

eenvolgens de radio-opake slangetjes, driewegkraantjes en hevelslangetjes tweemaal doorgeblazen met 60 ml zuurstofvrije N_2 (AGA, Amsterdam, type S 70 A), om anaërobe omstandigheden zoveel mogelijk te waarborgen. Nadat het driewegkraantje naar alle zijden afgesloten was, werd het distale einde van de radio-opake slang afgesloten door de tip te schuiven door een steriele niet-selectieve agarbodem (samenstelling zie § 3.2.1.2.), totdat het slangetje zich niet verder vulde. De lengte van de agarplug was dan ongeveer 6 cm.

De proefpersoon was minstens 10 uur nuchter. De mond werd gespoeld met water en de multipele zuigbiopteur met slangensysteem werd geleidelijk ingeslikt zonder plaatselijke verdoving van de keel. De proefpersoon voerde de slang geleidelijk op over een lengte van ongeveer 55 cm, waarna via de slang van de multipele biopteur maaginhoud werd opgezogen voor bepaling van de pH (Universal indicator, Merck). Vervolgens werd onder röntgendoorlichting de slang verder opgevoerd, totdat de distale tip van de kortste radio-opake slang 10-15 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum lag. De agarplug werd met behulp van 20 ml zuurstofvrije N_2 uit het slangetje gespoten. Door middel van hevelen en soms door zachtjes zuigen werd 2-3 ml dunne-darmvocht uit beide slangen verkregen in met zuurstofvrije N_2 doorgespoten plastic spuit, welke afgesloten

werden met een steriele rubber dop. De spuiten werden binnen 20 minuten via een sluisstelsel in een anaerobe kast gebracht.

3.2.1.2. MICROBIOLOGISCHE TECHNIKEN

In een anaerobe kast, zoals beschreven door Koopman e.a.,²⁹³ kon gewerkt worden aan een schuine doorzichtige wand met behulp van neopreen handschoenen, die in de voorkant van deze kast gemonteerd waren. De O_2 concentratie in deze kast was minder dan 5 ppm. Van het dunne-darmvocht werd 0,5 ml toegevoegd aan 4,5 ml verdunningsmedium van de volgende samenstelling: glucose 1,0 g, zetmeel 4,0 g, tryptose 10,0 g, NaCl 5,0 g, K_2HPO_4 3,0 g, KH_2PO_4 0,5 g, $MgSO_4$ 0,5 g, cysteine-HCl 0,5 g, en gistextract 3,0 g, opgelost in 1000 ml kraanwater. Na homogenisering van het verdunde dunne-darmvocht werden tienvoudige verdunningen gemaakt tot en met 10^{-9} . Van de verdunning 10^{-1} , 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , en 10^{-9} werd 100 μ l uitgespreid over twee niet-selectieve voedingsbodems per verdunning. De voedingsbodems waren bereid door aan bovengenoemd medium 22,5 g agar (DIFCO) toe te voegen en 7% schapebloed. Deze voedingsbodem was minstens 24 uur tevoren in een anaerobe kast gezet. De bodems werden gedurende acht dagen anaeroob bebroed bij 37°C. Van de verdunning 10^{-1} , 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} en 10^{-9} werd voor aerobe bebroeding bij 37°C gedurende twee dagen 100 μ l uitgespreid in duplo over de volgende voedingsbodems:

1. bovengenoemde niet selectieve voedingsbodem,
2. Levine EMB (MERCK),
3. Streptococci Selectiv Agar (MERCK),
4. Sabouraud Dextrose Agar (OXOID)

Het aantal kolonies op de platen, waarop meer dan 30 en minder dan 300 kolonies groeiden, werd geteld. Het aantal levende bacteriën in 1 ml dunne-darmvocht werd uitgedrukt in zijn 10 logaritme. Directe microscopische tellingen werden verricht volgens Holdemann e.a.²⁸⁷

Van de aerob gegroeide kolonies werden ten hoogste de vier meest voorkomende typen gedetermineerd middels een Gramkleuring, oxidase- en catalasereactie en de biochemische reacties van het API-systeem (API-10 strep en API-20 E, API-Benelux B.V., 's-Hertogenbosch). Van de anaeroob gegroeide kolonies werden na acht dagen ten hoogste de acht meest voorkomende typen op een niet selectieve voedingsbodem overgezet en zowel aerob als strikt anaeroob bij 37°C geïncubeerd gedurende 24 uur. Van de kolonies, die alleen strikt anaeroob groeiden, werden ten hoogste de vier meest voorkomende typen opnieuw overgezet en gedurende vier dagen bij 37°C anaeroob geïncubeerd. Deze stammen werden morfologisch getypeerd door middel van een Gram- en sporenkleuring.

3.2.2. ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest met meting van de uitscheiding van ¹⁴C in de faeces

In § 2.1.3.3. is aangegeven, dat bacterien galzuren kunnen deconjugeren. Wanneer ¹⁴C-glycinecholzuur in het darmlumen gedeconjugerd wordt, zal ¹⁴C-glycine deels door bacterien in het darmlumen afgebroken worden tot o.a. ¹⁴CO₂ en deels na resorptie door de darmwand gemetaboliseerd worden in de weefsels, waarbij eveneens ¹⁴CO₂ zal ontstaan. Een verhoogde uitscheiding van ¹⁴CO₂ in de uitademingslucht zou kunnen wijzen op bacteriele overgroei in de dunne darm. De onderzochte personen, die minstens 10 uur nuchter waren, kregen circa 5 µCi ¹⁴C-glycinecholzuur (Radiochemical Centre, Amersham) per os toegediend in een drank bestaande uit 35 g gedehydrateerde glucose, 30 g magere melkpoeder, 15 g maisolie en 200 ml water. De uitgeademde lucht werd geblazen door een buisje met calciumsulfaat om H₂O te absorberen en werd vervolgens geleid door een oplossing met 2 ml hyamine en 2 ml ethanol. Aan deze oplossing was thymolphthaleïne toegevoegd als kleurindicator. Nuchter en elk uur gedurende 8 uur, na inname van de proefmaaltijd werd geblazen, totdat de kleur van de oplossing omsloeg van blauw naar kleurloos. Op dat moment is 2 mmol CO₂ aan hyamine gebonden. Overmaat van CO₂ vervliegt uit de hyamine-ethanoloplossing en wordt dus niet meegemeten. De proefpersonen kregen een normale middagmaaltijd 4 uur na het begin van het onderzoek. Met behulp van de vloeistofscintillatieteller werd de radioactiviteit (desintegraties/min/mmol CO₂) gemeten en uitgedrukt als de fractie van de toegediende dosis radioactiviteit per uitgeademd mmol CO₂. Het cumulatieve percentage van de toegediende dosis, dat gedurende 6 en 8 uur werd uitgeademd, werd berekend uitgaande van de volgende vooronderstellingen.

a er is een continue endogene CO₂ productie van 9 mmol/kg/uur,³⁹
b de gemiddelde specifieke activiteit gedurende enig tijdsinterval is het rekenkundig gemiddelde van de gevonden specifieke activiteit aan het begin en aan het eind van het tijdsinterval

De waarden die bij gezonde personen van verschillende leeftijdsklassen werden gevonden, worden vermeld in hoofdstuk 4

De ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest kan gestoord zijn door overgroei van bacterien in de dunne darm, maar ook omdat een overmaat geconjugeerde galzuren in het colon terechtkomt. De grote aantallen bacterien in het colon zullen ¹⁴C-glycinecholzuur deconjugeren, waarna de uitscheiding van ¹⁴CO₂ in de uitademingslucht kan toenemen. Tevens kan dan een verhoogde uitscheiding van ¹⁴C in de faeces gevonden worden. Om de uitsla-

gen van de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest beter te kunnen interpreteren, werd daarom tevens de uitscheiding van ^{14}C in de faeces bepaald. Om bij zoveel mogelijk onderzochte personen minstens één portie faeces na inname van ^{14}C -glycinecholzuur te kunnen onderzoeken werd gedurende 40 uur alle ontlasting verzameld. De ontlasting werd in een plastic zak opgevangen, geplaatst in droog ijs en bewaard bij -20°C . Na ongeveer 3 uur ontdooien werd de ontlasting verdund met water in een verhouding 1 : 1 en gehomogeniseerd met een mixer. De radio-activiteit van de monsters werd bepaald met behulp van een vloeistofscintillatieteller (PW 4700, Philips), na verbranding in een oven volgens Griffith e.a.³¹⁸ De uitscheiding van ^{14}C in de 40-uurs faeces werd uitgedrukt als het percentage van de oraal toegediende dosis. De waarden gevonden bij normale personen worden vermeld in hoofdstuk 4.

Recovery studies en reproduceerbaarheid van ^{14}C -bepalingen in de faeces.

Toevoegen van een bekende hoeveelheid ^{14}C -glycinecholzuur aan met water in een verhouding 1 : 1 verdunde faeces gaf bij tien monsternames, in triplo bepaald, een recovery van $97,8\% \pm 3,4\%$ ($\bar{X} \pm \text{SD}$)

De relatieve duplofout binnen één verbranding was 2,3% (N= 9).

De relatieve duplofout binnen één monstername in twee verbrandingen op dezelfde dag bepaald was 5,3% (N=24), en op verschillende dagen bepaald 3,9% (N=9).

De relatieve duplofout in twee monsternames was 3,5% (N=15).

Nadat de faeces 1, 2, 3, 4 en 5 uur ontdooid was, trad geen activiteitsdaling op van ^{14}C in de faeces van een patient die oraal ^{14}C -glycinecholzuur kreeg toegediend.

3.2.3. Bepaling van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren in serum

Serum (2 ml) wordt verdund met 0.5 M fosfaatbuffer (pH 7; 18 ml) en geïncubeerd gedurende 15 min bij 68°C in een waterbad. Het verwarmde serummonster wordt snel door een Sep-Pak patroon (Waters, Etten-Leur, Nederland) geleid met behulp van een Baker-10 extractiesysteem³¹⁹ (flow van 15-30 ml/min). Alle galzuren blijven geadsorbeerd in het kolommetje achter. De serumbuis en de Sep-Pak patroon worden nog tweemaal gewassen met 5 ml aqua destillata. Met 4 ml ethanol worden de ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren als één fractie uitgewassen van de Sep-Pak patroon. Vervolgens worden de ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren gescheiden met behulp van de anionenwisselaar Lipidex-DEAP (Packard Instruments, Groningen, Nederland) zoals beschreven door Almé

e.a.³²⁰ De oplossing van galzuren in ethanol (4 ml) afkomstig van de Sep-Pak patroon, wordt aangevuld met 1,6 ml aqua destillata, resulterend in een 70% ethanoloplossing. Deze oplossing wordt over de Lipidex-DEAP-kolom geleid. Na elutie van 2 x 3 ml 72% ethanol, waardoor neutrale verbindingen zoals cholesterol worden geelueerd, worden de ongeconjugeerde galzuren geelueerd met 10 ml van een oplossing van 0,1 M azijnzuur in 72% ethanol (pH=3,8). Deze fractie wordt opgevangen in een rondbodemkolfje en drooggedampt met behulp van een filmverdampers. Vervolgens worden de geconjugeerde galzuren geelueerd met een 10 ml oplossing van 0,3 M azijnzuur en 72% ethanol (pH=7, op pH gebracht met behulp van geconcentreerde ammonia), opgevangen in een rondbodemkolfje en drooggedampt. De ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuurfracties worden dan opgelost in 0,1 M Tris-HCl buffer (pH=9, 2,5 ml) en fluorometrisch gemeten na enzymatische bewerking met Sterognost-3-alpha Flu (Nyegaard & Co, Oslo, Noorwegen). Omdat deze enzymatische reactie alleen bij een pH van ongeveer 9-9,5 goed verloopt, worden alle fracties, na oplossing in 0,1 M Tris-HCl buffer, eerst gecontroleerd en eventueel op de goede pH gebracht met behulp van 10 N natronloog.

3.2.4. Bepaling van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht

Dunne-darmvocht wordt direct na afname verdund met isopropanol (1 deel darmvocht, 9 delen isopropanol) en bewaard bij -20°C. Van deze oplossing wordt 0,5-2 ml drooggedampt onder een stikstofstroom en daarna opgelost in 10 ml 0,5 M fosfaatbuffer (pH=7). Vervolgens worden de galzuren geextraheerd met behulp van een Sep-Pak patroon zoals beschreven voor serum. Verwarming van de fosfaatbufferoplossing is niet noodzakelijk, omdat galzuren in dunne-darmvocht niet aan eiwitten gebonden zijn. De scheiding van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren wordt gedaan met behulp van een Lipidex-DEAP kolom, zoals beschreven voor serum. De galzuren worden spectrofotometrisch gemeten na enzymatische bewerking met Sterognost-3-alpha Pho (Nyegaard & Co, Oslo, Noorwegen). Deze enzymatische kit, welke ongeveer een factor 1000 minder gevoelig is dan de fluorometrische kit, is toereikend voor darmsappen aangezien de concentratie van galzuren in darmsap ongeveer een factor 1000 groter is dan in serum.

Recovery studies:

Na toevoeging van ³H-cholzuur en ¹⁴C-glycinecholzuur aan serum en darmvocht is nagegaan, wat de opbrengst is aan gemerkte galzuren na extractie en scheiding met behulp van een Sep-Pak en Lipidex-DEAP kolom

	% (³ H)-cholzuur ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	% (¹⁴ C)-glycinecholzuur ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
Serum:		
N=19	96,8 \pm 2,2	96,2 \pm 2,3
Dunne-darmvocht:		
N=13	94,9 \pm 2,7	96,5 \pm 3,4

Tevens zijn aan 2 ml serum wisselende concentraties cholzuur en glycinecholzuur toegevoegd. Na extractie en scheiding met behulp van een Sep-Pak en Lipidex-DEAP kolom zijn vervolgens de concentraties gemeten. De bepalingen zijn verricht in vijfvoud. Als radioactieve tracers werden (2,4-³H)-cholzuur (New England Nuclear, Dupont, Dreieich, W.-Duitsland) en (1-¹⁴C)-glycinecholzuur (Radiochemical Centre, Amersham, Engeland), gebruikt. Na bovenstaande scheidingsprocedure is zowel van de ongeconjugeerde als de geconjugeerde fractie een gedeelte geteld om de radioactieve opbrengst te bepalen en een ander deel gebruikt om fluorometrisch de concentratie van het toegevoegde cholzuur, respectievelijk glycinecholzuur te meten:

Cholzuur		Glycinecholzuur	
Toegevoegd (μM)	Gemeten (μM)	Toegevoegd (μM)	Gemeten (μM)
2	2,1 \pm 0,1	2	2,0 \pm 0,2
5	5,3 \pm 0,3	5	5,1 \pm 0,1
10	10,6 \pm 0,3	10	10,7 \pm 0,1
25	26,4 \pm 0,7	25	25,4 \pm 0,7
N=5	($\bar{X} \pm \text{SD}$)		($\bar{X} \pm \text{SD}$)

De methode van het extraheren van galzuren uit het serum met behulp van een Sep-Pak patroon, zoals beschreven door Goto e.a.³²¹, gaf onvoldoende opbrengst van lithocholzuur en chenodeoxycholzuur. Wanneer het serummonster tevoren verwarmd is, geeft dit aanzienlijke betere resultaten. In onderstaande tabel worden de uitkomsten van recovery studies verricht met behulp van gemerkt (24-¹⁴C)-chenodeoxycholzuur, (24-¹⁴C)-lithocholzuur, (24-¹⁴C)-deoxycholzuur, (24-¹⁴C)-taurinecholzuur en (1-¹⁴C)-glycinecholzuur (alle betrokkenen van Radiochemical Centre, Amersham, Engeland) getoond. Verwarming tot 68°C gaf aanzienlijk betere resultaten.

	kamertemperatuur	68° C
	%	%
(2,4— ³ H)-cholzuur	72	93
(24— ¹⁴ C)-lithocholzuur	30	86
(24— ¹⁴ C)-chenodeoxycholzuur	64	81
(24— ¹⁴ C)-deoxycholzuur	81	89
(1— ¹⁴ C)-glycinecholzuur	85	96
(24— ¹⁴ C)-taurinecholzuur	92	95
N=3	(\bar{X})	(\bar{X})

Bepaling van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren volgens bovenstaande methode is relatief eenvoudig en betrouwbaar. De Sep-Pak patroon en de Lipidex-DEAP kolom kunnen na regeneratie meerdere malen gebruikt worden. De regeneratie van Sep-Pak wordt gedaan met 10 ml methanol en 10 ml H₂O. Regeneratie van de Lipidex-DEAP kolom wordt gedaan met 5 ml 0,3 M azijnzuur in 72% ethanol (pH=9,6), 5 ml 0,1 M azijnzuur in 72% ethanol (pH=3,8) en 5 ml 72% ethanol. Het Baker-10-extractiesysteem (Baker, Deventer, Nederland) is een vacuüm apparaat, waarop tegelijkertijd tien verschillende monsters kunnen worden geëxtraheerd met behulp van 10 Sep-Pak patronen.

De waarden gevonden bij normale personen zijn vermeld in hoofdstuk 4.

3.2.5. Bepaling van de H₂ concentratie in de uitademingslucht na toediening van glucose

In § 2.5.4. is aangegeven, dat alleen bacteriën in het lichaam in staat zijn tot het produceren van H₂ uit koolhydraten. Een toegenomen H₂ uitscheiding in de uitademingslucht na orale toediening van glucose kan wijzen op bacteriële overgroei in de dunne darm²²⁵, maar ook op versnelde passage door de dunne darm. De H₂ concentratie in de uitademingslucht werd met behulp van de single breath methode bepaald in het H₂ ademtestapparaat zoals beschreven door Dolmans²²⁵.

Van de persoon, die langer dan 10 uur nuchter was, werd een ademmonster genomen. Hierna dronk hij/zij 400 ml water, waarin 100 g glucose was opgelost. Elk half uur, gedurende 3 uur, werd een ademmonster genomen en onderzocht.

Normale waarden (N=11) een stijging tot maximaal 35 ppm ten opzichte van de (nuchtere) uitgangswaarde

3.2.6. D-xylosetest

In § 2.5.4. is al aangegeven, dat een verminderde excretie van D-xylose is beschreven bij bacteriele overgroei. Een deel van de bacterien kan xylose metaboliseren. De test is echter geenszins specifiek voor bacteriele overgroei.

De onderzochte persoon, die langer dan 10 uur nuchter was, kreeg 25 g D-xylose toegediend, waarna alle urine gedurende 5 uur verzameld werd. D-xylose werd bepaald volgens Reiner e a.³²²

Normale waarden (N=25): 5.0-9.3 g/5 uur.

3.2.7. Schillingtest met intrinsic factor

Zoals in § 2.5.5. staat vermeld, kan overgroei van bacterien in de dunne darm aanleiding geven tot een gestoorde resorptie van vitamine B₁₂, ook bij gelijktijdige toediening van intrinsic factor. Ook bij een verminderd functioneren van het laatste deel van het ileum kan de resorptie echter gestoord zijn. De vitamine B₁₂ resorptie werd bepaald volgens Schilling.³²³

Aan de onderzochte persoon, die langer dan 10 uur nuchter was, werd 0,5 μ Ci ⁵⁷Co-vitamine B₁₂ (1,1 μ g vitamine B₁₂) met intrinsic factor (1 U.S.N.F. unit) per os toegediend. Tegelijkertijd en 24 uur later kreeg de proefpersoon 1 mg vitamine B₁₂ intramusculair toegediend. De radioactiviteit werd gemeten in de urine, die gedurende 48 uur na inname werd verzameld.

Normale waarden (N=28). 15-35% van de toegediende dosis uitgescheiden in de 48-uurs urine.

3.2.8. Indicanuitscheiding in de 24-uurs urine

Bacteriele overgroei kan aanleiding geven tot een verhoogde indicanuitscheiding in de 24-uurs urine (§ 2.5.3). Dit is echter niet specifiek voor bacteriele overgroei in de dunne darm. Gedurende 3 x 24 uur werd zonder dieetmaatregelen de urine verzameld. De indicanuitscheiding in de urine werd bepaald volgens Muting e.a.³²⁴

Normale waarden (N=33). 180-480 μ mol/24 uur.

3.2.9. Vetexcretie in de faeces

Zoals in § 2.5.2 is aangegeven kan bacteriële overgroei in de dunne darm leiden tot een verhoogde vetexcretie in de faeces. Dit is echter niet specifiek voor bacteriële overgroei.

De faeces werd verzameld gedurende 3 x 24 uur zonder dieetmaatregelen en de vetuitscheiding werd bepaald volgens de methode van Van de Kamer *et al.*³²⁵

Normale waarden: een vetexcretie minder of gelijk aan 6 g/24 uur

3.3. OVERIGE ONDERZOEKSMETHODEN

3.3.1. Immunoglobulinen in serum

De immunoglobulinen in het serum werden automatisch immunonefelo-metrisch bepaald, waarbij gebruik gemaakt werd van de Hyland laser nefelometer PDQ en de Hyland disc 120.

Normale waarden (N=300) IgG 9800 ± 2600 mg/l ($\bar{X} \pm S D$)
IgA 2100 ± 630 mg/l
IgM 1350 ± 370 mg/l

3.3.2. Bepaling van immunoglobulinen in dunne-darmvocht

Twee monsters jejunumvocht, verkregen op een afstand van 75 cm van elkaar, werden verkregen op de in § 3.2.1.1. beschreven wijze. Het dunne-darmvocht werd opgevangen in een buisje in droog ijs en bewaard bij -20°C.

IgA, IgG en IgM in dunne-darmvocht werden bepaald volgens de enkelvoudige radiale immunodiffusiemethode van Mancini *et al.*³²⁶, waarbij gebruik gemaakt werd van konijnen-antiseren tegen humaan IgA, IgG en IgM (Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam). Deze konijnen-antiseren bevatten α -2-macroglobulinen en α_1 -antitrypsine, welke kunnen reageren met trypsine en chymotrypsine in jejunumvocht en aanleiding kunnen geven tot een ringvormige neerslag.³²⁷ Daarom moest eerst de zuivere globulinefractie van de antiseren geïsoleerd worden door het antiserum in een verhouding van 1:1 te mengen met een verzadigde ammoniumsulfatoplossing.³²⁷ Het neerslag, dat hierbij ontstond en de antilichamen bevatte, werd afgedraaid (30 minuten, 2000 x g) en opgelost in het uitgangsvolume fosfaatbuffer (Phosphate buffer solution, PBS).

(NaCl 8,2 g en Na₂HPO₄ · 2 H₂O 0,17 g, gedestilleerd water 1000 ml; pH 7,2-7,4). Het overgebleven ammoniumsulfaat werd verwijderd door dialyse tegen een overmaat fosfaatbuffer. De standaardsera bevatten de volgende concentraties volgens opgave van de fabrikant: IgA 16,5 mg/dl, IgG 85 mg/dl, IgM 10 mg/dl. De laagste concentratie die betrouwbaar gemeten kon worden was 10 µg/ml. Na ontdooien werd het dunne-darmvocht eerst gecentrifugeerd om onoplosbaar debris te verwijderen (15 minuten; 2000 x g). De Manciniplaten (9,5 cm x 8,4 cm) werden gemaakt met behulp van een mengsel van bovengenoemde gezuiverde eiwitoplossing en agarose 1% in fosfaatbuffer bij 56°C. De immunoglobulineconcentraties werden bepaald met behulp van verdunningscurves van bovengenoemde standaardsera.

IgA bepaling:	Manciniplaat: agarose 1% in PBS	18 ml
	IgA antiserum	250 µl
	standaardserum IgA verdunningen	1 : 2
		1 : 4
		1 : 8
	van jejunumvocht en standaardsera IgA	8 µl/gaatje.
IgG bepaling:	Manciniplaat: agarose 1% in PBS	18 ml
	IgG antiserum	250 µl
	standaardserum IgG verdunningen	1 : 8
		1 : 15
		1 : 30
	van jejunumvocht en standaardsera IgG	8 µl/gaatje.
IgM bepaling:	Manciniplaat: agarose 1% in PBS	18 ml
	IgM antiserum	50 µl
	standaardserum IgM verdunningen	1 : 1
		1 : 2
		1 : 4
	van jejunumvocht en standaardsera IgM	8 µl/gaatje.

De uitkomsten van de immunoglobulinebepalingen in dunne-darmvocht bij normale personen worden vermeld in hoofdstuk 4.

3.3.3. Immunologisch onderzoek van dunne-darmbiopten

Dunne-darmbiopten werden verkregen binnen een afstand van 90 cm van de overgang duodenum-jejunum met behulp van de multiële zuigbiopteur, zoals beschreven door Haex e.a.³¹⁷ Om intracellulaire immunoglobulinen aan te tonen werd de peroxidase-antiperoxidase (PAP) methode gebruikt, zoals beschreven door Taylor e.a.³²⁹ Hiertoe werden in Bouin's vloeistof gefixeerde en in paraffine ingesloten coupes geïncubeerd met monospeci-

fieke konijne-antiseren tegen humaan IgG (1 : 200), IgA (1 : 400), kappa (1 : 300) en lambda (1 : 300) ketens, en met konijne-antimuramidase-serum (1 : 200). Vervolgens werden de coupes geïncubeerd met varkens-antikonijneserum (1 : 20) en een PAP reagens (1 : 50) bereid in konijnen.

De specificiteit van de antiseren werd getest op myeloomcoupes. Als negatieve controles fungeerden kleuringen, waarbij de incubatie met anti-humaan-immunoglobulineserum en met antimuramidaseserum was weggelaten.

De beoordeling van de coupes geschiedde door één onderzoeker, nadat de preparaten willekeurig vermengd waren met de preparaten van zes normale personen. Het bepalen van de aantallen immunoglobuline bevattende plasmacellen in de dunne-darmbiopten gebeurde op semi-kwantitatieve wijze, door middel van schatting van het aantal positieve cellen. Positieve cellen werden aangegeven als normaal, verlaagd, sterk verlaagd in aantal of als ontbrekend.

Alle antiseren werden betrokken van Dakopatts, Copenhagen, Denemarken.

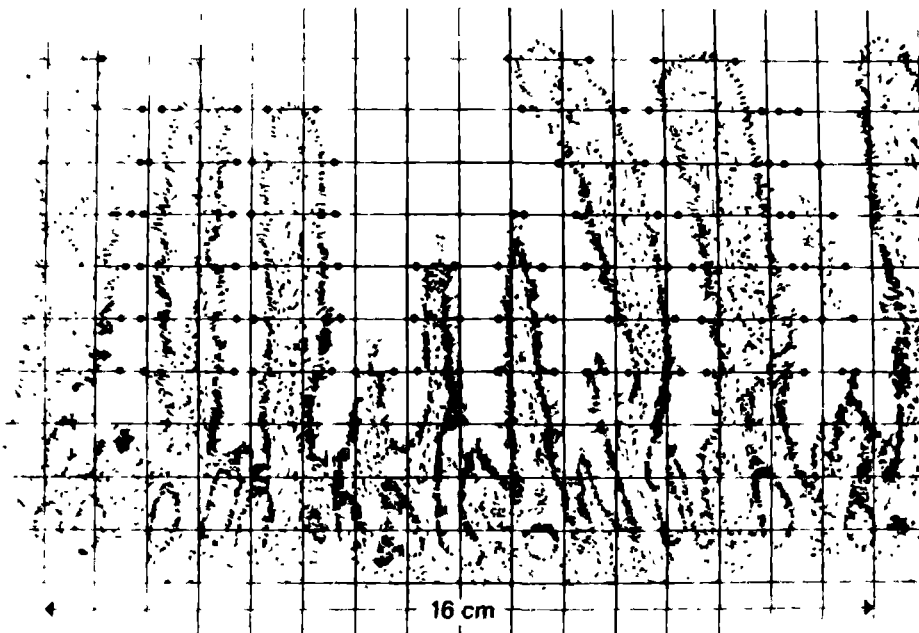
3.3.4. Morfometrisch onderzoek van dunne-darmbiopten

Dunne-darmbiopten werden verkregen binnen een afstand van 90 cm van de overgang duodenum-jejunum met behulp van een multiële zuigbiop-teur, zoals beschreven door Haex e.a.³¹⁷ Morfometrisch onderzoek van de biopten werd gedaan zoals beschreven door Cluysenaer e.a.³³⁰ Met behulp van een microprojector werd een histologische coupe bij een bepaalde vergroting geprojecteerd op een glasplaat. Deze glasplaat werd bedekt met een transparant vel, waarop een rooster met tussenruimten van 1 cm getekend is. Alle snijpunten van de dunne-darmvlokken met de horizontale lijnen werden over een breedte van 16 cm bij elkaar opgeteld (fig. 3.1.).

Normale waarden (N=15): 78 ± 10 snijpunten ($\bar{X} \pm S.D.$)
spreiding 60-94

3.3.5. Scanning-electronenmicroscopisch onderzoek van dunne-darm-biopten

Dunne-darmbiopten van ongeveer 0,5 x 0,5 cm werden verkregen binnen een afstand van 90 cm van de overgang duodenum-jejunum met behulp van de multiële zuigbiop-teur, zoals beschreven door Haex e.a.³¹⁷ Na grondig spoelen met een fysiologische NaCl-oplossing werden de biopten gebracht in een 2% glutaraaldehyde-oplossing in een 0,1 M Na-cacodylaat-



Projectie van een histologische coupe van normaal jejunumslijmvlies, bedekt met een transparant vel waarop een rooster getekend is met tussenruimten van 1 cm. Alle snijpunten van de villi met de horizontale lijnen worden geteld over een breedte van 16 cm.

buffer (pH = 7,4; 520 mosmols) bij een temperatuur van 4°C gedurende 12-24 uur. Vervolgens werden de bipten gewassen in dezelfde Na-cacodylaatbuffer en overgebracht in een 2% OsO₄-oplossing in 0,1 M veronal-acetaatbuffer (pH = 7,4) gedurende 1 à 2 uur. Nadat de bipten gewassen waren in aqua destillata vond dehydratie plaats in een oplopende reeks ethanolen van 50%, 60%, 70%, 90% en 100% tweemaal, gedurende telkens een half uur en daarna in aceton 100%. Na kritischpunt droging (Polaron E 3000) werden de bipten bedekt met een laagje goud van ± 30 nm door middel van 'sputtering' (Polaron E 5100 SEM coating system). De bipten werden bekeken in een Philips SEM 500 scanning-electronenmicroscop. Vijftien foto's werden van elk bipt at random genomen bij 12 KV.

Bij twee patiënten (patiënt nr. 67 en 76, zie § 3.4.4.) werd de hierboven beschreven methode vergeleken met de methode Bayliss e.a.³³¹ (fixatie met osmiumdamp gevolgd door vriesdrogen) om te beoordelen of bacteriën en het slijm aan het oppervlak van het epitheel beter geconserveerd werden.

3.3.6. Eiwitverlies via de darmwand

Het eiwitverlies via de darmwand werd gemeten door de radioactiviteit in de faeces te bepalen na intraveneuze toediening van $^{51}\text{CrCl}_3$, zoals beschreven door Van Tongeren e.a.³³²

Normale waarden (N=14): minder dan 30 ml plasmaverlies/24 uur
spreiding 2-23 ml. Gemiddelde 13 ml.

3.3.7. Serumalbumine

Het serumalbumine werd bepaald met broomkresolgroen naar Thomas e.a.³²⁸

Normale waarden (N=100): 38-45 g/l (41 ± 3 g/l; $\bar{X} \pm \text{S.D.}$)

3.3.8. Cholesterol

De cholesterolconcentratie in het serum werd enzymatisch bepaald volgens Allain e.a.³³³

Normale waarden (N=70): 4,6-7,4 mmol/l ($6,0 \pm 0,7$; $\bar{X} \pm \text{S.D.}$)

3.3.9. Vitamine E

De vitamine E concentratie in het serum werd spectrofotometrisch bepaald naar Hashim e.a.³³⁴

Normale waarden (N=44): 20-30 $\mu\text{mol/l}$ ($25,5 \pm 4,3$; $\bar{X} \pm \text{S.D.}$)

3.3.10. Vitamine D

25-OH-vitamine D₃ werd bepaald met behulp van high-performance-liquid chromatography, zoals beschreven door Dabek e.a.³³⁵

Normale waarden (N=20):

januari-februari	: $17,3 \pm 5,2$ ng/ml ($\bar{X} \pm \text{S.D.}$)
spreiding	: 11,0 - 28,5 ng/ml
mei-juni	: $21,6 \pm 6,4$ ng/ml
spreiding	: 14,5 - 37,0 ng/ml
augustus-september	: $29,0 \pm 5,4$ ng/ml

spreading : 21,0 - 39,0 ng/ml
november-december : 19,0 ± 6,4 ng/ml
spreading : 11,0 - 32,5 ng/ml

3.3.11. Hemoglobine

De hemoglobine concentratie in het bloed werd colorimetrisch bepaald na omzetting tot cyaanmethemoglobine zoals beschreven door Van Kampen e.a.³³⁶

Normale waarden: vrouwen (N=47): 7,9- 9,8 mmol/l
mannen (N=54): 8,7-10,9 mmol/l

3.3.12 Statistische methoden

De vergelijking tussen de patiëntengroepen en de normalen en tussen de patiëntengroepen onderling is op twee manieren uitgevoerd,

In de eerste plaats zijn de werkelijke waarden van de beschouwde grootte in de betreffende groepen vergeleken. Daarbij is gebruik gemaakt van de toets van Wilcoxon voor twee steekproeven als twee groepen moesten worden vergeleken. Als deze toets een significant resultaat oplevert kan geconcludeerd worden, dat de waarden in één van beide groepen in doorsnee significant hoger ligt dan in de andere groep. Als het om meer dan twee groepen ging, is de toets van Kruskal-Wallis voor K-steekproeven toegepast. Als deze toets een significant resultaat oplevert, kan geconcludeerd worden, dat de waarden van de onderzochte grootte in de verschillende groepen niet als een steekproef uit één verdeling kunnen worden beschouwd. Wanneer patiëntengroepen met verschillende diagnoses onderzocht worden, betekent een significant verschil in deze toets, dat de waarde van de grootte significant afhangt van de diagnose. Het hoeft echter nog niet te betekenen, dat de diagnosegroepen twee aan twee significant verschillen.

In de tweede plaats zijn patiëntengroepen en normalen en patiëntengroepen onderling vergeleken door eerst referentiewaarden voor de normale personen vast te stellen: de zgn. normale waarden. Vervolgens is met de exacte toets van Fisher onderzocht, of er naar verhouding in een patiëntengroep significant meer waarden boven de referentiewaarden voorkwamen dan in de normale groep c.q. dan in een andere patiëntengroep. Bij de bepaling van de referentiewaarden is gebruik gemaakt van een verdelingsvrije methode zoals beschreven door Rümke e.a.³³⁷ Daardoor wordt een 'waarschuwing'- en een 'alarm'-grens voor de beschouwde grootte be-

paald. Als waarschuwingsgrens is hier de grootste waarde genomen, die met een zekerheid van tenminste 95% onder het 95% punt van de verdeling ligt. Dat is bijvoorbeeld in een steekproef van 17 t/m 28 waarnemingen de op drie na grootste waarde van de steekproef. De corresponderende 'alarm'-grens, die met een zekerheid van tenminste 90% boven het 95% punt van de verdeling ligt is bij een steekproef van minder dan 59 waarnemingen niet te bepalen. Voor de toetsing is de grootste waarde van de steekproef bij normale personen genomen. Bij tenminste 22 waarnemingen is er wel een zekerheid van tenminste 90%, dat deze boven het 90% punt van de verdeling ligt.

Bij een patient kan een waarde boven de waarschuwingsgrens als mogelijk verhoogd en een waarde boven de alarmgrens als vrijwel zeker verhoogd worden beschouwd. Bij grenzen berekend om een steekproef van niet meer dan circa 20 normale personen is de waarde van deze uitspraken beperkt. Een groot percentage van normalen zal op deze wijze dan toch als mogelijk verhoogd worden aangemerkt. Het zou ondoenlijk zijn al deze aldus gemerkte personen nader te onderzoeken.

Een significant verschil in een bepaalde variabele tussen patientengroepen en de normalen garandeert niet, dat die variabele kan worden gebruikt om de patienten van deze groep te onderscheiden van normalen. Bij een significant verschil is het zeer wel mogelijk, dat een groot deel van de patienten onder de waarschuwingsgrens ligt. Dat betekent alleen, dat de patienten als groep een hoger gemiddelde vertonen dan de normale personen.

3.4. ONDERZOCHE PERSONEN. SELECTIE EN RESULTATEN VAN ONDERZOEK NAAR MALABSORPTIE

3.4.1. Gezonde vrijwilligers

In tabel 3.1. zijn de leeftijd en het geslacht van de controlepersonen afzonderlijk vermeld. Onderzocht werden vrijwilligers, die geen maag-, galweg- of darmoperaties hadden ondergaan. Géén van hen was bekend met een aandoening van de tractus digestivus. Géén van de vrijwilligers had diarree, recente gewichtsvermindering of achloorhydrie. Géén van hen had antibiotica gebruikt of andere medicamenten in de maand voorafgaande aan het onderzoek.

Tabel 3.1. Vrijwilligers

NR.	LFT	M/V	NR.	LFT	M/V	NR.	LFT	M/V
01	23	V	11	52	V	21	67	V
02	21	M	12	42	V	22	72	V
03	20	V	13	47	M	23	69	V
04	20	M	14	47	M	24	75	M
05	21	M	15	48	V	25	70	M
06	19	M	16	47	M			
07	21	M						

Gemiddelde

leeftijd in jaren 20.9

47.8

70.6

NR. = persoonsnummer

LFT = leeftijd ten tijde van onderzoek

M/V = man/vrouw

Tabel 3.2. Uitkomsten van onderzoek naar malabsorptie bij personen met een achloorhydrie

Nr.	31	32	33	34	35	36	37	normale waarden
Geslacht	v	m	m	v	v	m	v	
Leeftijd	55	55	40	59	36	41	58	
D-xylose uitscheiding	4.5	3.8	n.v.	7.1	3.8	9.1	6.8	5-9.3 g/5 uur
Serum cholesterol	5.8	7.4	n.v.	4.3	5.9	4.2	6.2	4.6-7.4 mmol/l
Serum vitamine E	36	28	n.v.	21	65	21	23	20-30 μ mol/l
Schilling-test + I.F.	4.2	28.8	n.v.	17.2	7.4	22.1	22.2	15-35%/48-uurs-urine
Indicanexcretie in urine	211	233	n.v.	367	495	373	394	180-480 μ mol/24 uur
Serum albumine	41	41	n.v.	38	41	48	50	38-45 g/l
Vetexcretie in faeces	3.09	1.61	n.v.	3.33	2.03	1.52	2.25	\leq 6 g/24 uur

Nr. = persoonsnummer

n.v. = niet verricht

3.4.2. Personen met achloorhydrie

In tabel 3.2. zijn de leeftijd, het geslacht en de uitkomsten van onderzoek naar malabsorptie bij deze personen afzonderlijk vermeld. Geen van hen

produceerde zuur na intramusculaire toediening van pentagastrine 6 µg/kg. Geén van hen had een maag- of darmoperatie ondergaan, afgezien van een appendectomie (nr. 34 en 37). Een cholecystectomie onderging nr. 33. Bij allen was het faecesgewicht minder dan 200 g/24 uur. Alleen één persoon was recent duidelijk vermagerd, 10 kg in één jaar (nr. 35). Een dunne-darmfoto, endoscopische retrograde cholangio- en pancreaticografie en een jejunumbiopt toonden bij haar geen afwijkingen aan. Het endoscopisch onderzoek van slokdarm, maag en proximale duodenum was eveneens niet afwijkend afgezien van het beeld van een atrofische gastritis. Géén van deze personen had een verlaagd gehalte aan immuglobulinen en géén van hen gebruikte medicamenten in de maand voorafgaande aan het onderzoek, behalve vitamine B₁₂ injecties.

3.4.3. Patienten met een hypogammaglobulinemie

In tabel 3.3. zijn de leeftijd, het geslacht en de uitkomsten van het onderzoek naar malabsorptie bij deze groep patienten afzonderlijk vermeld. In tabel 3.4. zijn de afzonderlijke serumwaarden voor IgG, IgM en IgA vermeld evenals de maximale zuurproductie na stimulatie met pentagastrine gemeten in de vier hoogste opeenvolgende porties. Achloorhydrie werd bij één patient gevonden (nr. 42). Patient nr. 41 had een sterk verminderde zuurproductie, maar na stimulatie met pentagastrine daalde de pH nog

Tabel 3.3. Uitkomsten van onderzoek naar malabsorptie bij patienten met een hypogammaglobulinemie

Nr	41	42	43	44	45	46	47	48	normale waarden
Geslacht	v	m	v	m	m	m	m	m	
Leeftijd	62	48	50	62	43	28	39	26	
D-xylose									
uitscheiding	4.5	4.6	4.6	6.4	2.2	7.4	8	6.6	5-9,3 g/5 uur
Serum cholesterol	5.4	5.6	4.6	5.9	n.v.	4.1	5	5	4.6-7.4 mmol/l
Serum vitamine E	22	25	23	44	14	25	30	25	20-30 µmol/l
Schilling-test + I F	16.7	5.5	20	10.4	5.1	35.6	28.7	19.2	15-35%/48 uurs-urine
Indicanexcretie in urine	234	670	259	301	397	451	507	402	180-480 µmol/24 uur
Serum albumine	35	40	43	42	42	38	42	44	38-45 g/l
Vetexcretie in faeces	1.88	4.3	1.2	6.1	9.8	12.23	8.01	2.36	≤ 6 g/24 uur

Nr = persoonsnummer
n.v. = niet verricht
m/v = man/vrouw

Tabel 3.4. Patienten met hypogammaglobulinemie

Nr	IgG mg/l	SERUM		MAO mmol/uur	GIARDIA LAMBLIA
		IgM mg/l	IgA mg/l		
41	360	20	< 60	0.98	—
42	3400	410	< 60	0.00	—
43	6340	130	< 60	10.56	—
44	630	30	< 60	32.00	—
45	1960	30	< 60	4.68	—
46	4730	340	< 60	11.10	+
47	180	90	< 60	17.94	—
48	4110	80	260	13.30	+
normale waarden (\bar{X} + SD)	9800±2600	2100±630	1350±370	7-50	

Nr. = persoonsnummer

MAO = maximale maagzuurproductie

GIARDIA LAMBLIA: onderzocht werden: jejunumvocht, jejunumbiopt en faeces.

naar 4.5. Alle patiënten hadden in het verleden giardiasis gehad, behalve nr. 41. Ten tijde van het onderzoek leden twee patiënten (nr. 46 en 48) aan giardiasis. Géén van de patiënten had diarree behalve nr. 44, bij wie de gemiddelde faecesproductie 446 g/dag was. Géén van deze patiënten had een maag-, darm- of galwegoperatie ondergaan, behalve nr. 43 bij wie een jejunumresectie van 30 cm met een hemicolectomie rechts was verricht wegens een maligne diffuus histiocytair lymfoom op 44-jarige leeftijd. Deze ingreep werd gevolgd door nabestraling van de buik met 3000 rad. Géén van de patiënten gebruikte antibiotica in de maand voorafgaande aan het onderzoek en eventuele andere medicamenten werden 24 uur voor het onderzoek gestopt.

3.4.4. Patiënten verdacht van bacteriële overgroei in de dunne darm

In tabel 3.5. en 3.6. zijn de leeftijd, het geslacht en de resultaten van het onderzoek naar malabsorptie bij deze patiënten afzonderlijk vermeld. De patiënten werden geselecteerd op grond van röntgenologische afwijkingen in de dunne darm, die gepaard zouden kunnen gaan met bacteriële overgroei en malabsorptie van koolhydraten en/of eiwitten en/of vetten en/of vitaminen.

In tabel 3.7. en 3.8. worden de röntgenologische afwijkingen van de dunne darm aangegeven. Géén van de patiënten had een achloorhydrie, tenzij dit wordt vermeld in de ziektegeschiedenis (zie Appendix). Géén

Tabel 3.5. Onderzoek naar malabsorptie bij patiënten verdacht van bacteriele overgroei in de gehele dunne darm

Nr.	61	62	63	64	65	66	67	normale waarden
Geslacht	m	m	m	v	m	m	v	
Leeftijd	66	70	67	66	77	70	30	
D-xylose uitscheiding	1.3	3.9	6.9	4.1	5.1	2.5	1.3	5-9,3 g/5 uur
Serum cholesterol	4	4.2	5.8	3.8	7.3	2.6	2.3	4.6-7.4 μ mol/l
Serum vitamine E	20	16	14	20	33	24	25	20-30 μ mol/l
Schilling-test + I.F.	28.3	9.9	16.8	16.5	4.4	15.6	0.6	15-35%/48 uurs-urine
Indicanexcretie in urine	1072	1200	1009	486	538	235	757	180-480 μ mol/24 uur
Serum albumine	34	39	37	35	34	25	26	38-45 g/l
Vetexcretie in faeces	11.2*	13.56	12.09	8.80	9.37	6.70	n.v.**	\leq 6 g/24 uur

Nr. = persoonsnummer

n.v. = niet verricht

* vetexcretie vóór het begin van parenterale voeding

** omdat patiënte alleen een elementair dieet verdroeg, kon geen vetexcretie bepaald worden

Tabel 3.6. Onderzoek naar malabsorptie bij patiënten verdacht van bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm

Nr.	71	72	73	74	75	76	normale waarden
Geslacht	v	m	v	v	v	m	
Leeftijd	20	21	46	55	45	56	
D-xylose uitscheiding	7.4	6.1	3.3	1.2	5.6	7.5	5-9.3 g/5 uur
Serum cholesterol	2.9	3	5.4	1.9	3.6	4.6	4.6-7.4 mmol/l
Serum vitamine E	14	16	20	7	28	40	20-30 μ mol/l
Schilling-test + I.F.	21	9.8	7.5	1.3	6.3	10.5	15-35%/48-uurs-urine
Indicanexcretie in urine	482	269	677	720	701	816	180-480 μ mol/24 uur
Serum albumine	47	32	43	36	28	36	38-45 g/l
Vetexcretie in faeces	4.8	3.6	5.45	50	n.v.*	2.38	\leq 6 g/24 uur

Nr. = persoonsnummer

n.v. = niet verricht

* Omdat patiënte alleen een elementair dieet verdroeg, kon geen vetexcretie bepaald worden.

Tabel 3.7. Rontgenologische afwijkingen en diagnose bij patiënten verdacht van bacteriële overgroei in de gehele dunne darm

nr. 61	Sclerodermie met localisatie in slokdarm, jejunum en ileum. De bariumpap bereikt het coecum na 6 uur.
nr. 62	Intestinale pseudo-obstructie met localisatie in slokdarm, en dilatatie van vele jejunum- en ileumlissen van het colon.
nr. 63	Intestinale pseudo-obstructie met sterke dilatatie van de jejunumlissen en proximale ileumlissen. De bariumpap bereikt het coecum na 8 uur. Er is een divertikel in het duodenum en het jejunum. Tevens status na BII resectie.
nr. 64	Diverticulosis in het jejunum en het ileum.
nr. 65	BII resectie + truncale vagotomie. De bariumpap bereikt het coecum na 6 uur.
nr. 66	Extremes maagdilataties door postbulbaire stenose, t.g.v. maligne duodenum-tumor. De bariumpap, ingespoten bij de overgang duodenum-jejunum, bereikt het coecum na 3 uur.
nr. 67	Stenosering op basis van M. Crohn in de laatste ileumlis met extreme dilatatie van ileum- en jejunumlissen.

Tabel 3.8. Rontgenologische afwijkingen en diagnose bij patiënten verdacht van bacteriële overgroei in een deel van de dunne darm

nr. 71	Gastroenterostomie wegens stenose in het pars horizontalis duodeni met proximaal hiervan dilatatie van het duodenum.
nr. 72	Stenosering van de laatste ileumlis op basis van de ziekte van Crohn met dilatatie van enkele ileumlissen.
nr. 73	Intestinale pseudo-obstructie van enkele proximale jejunumlissen met flinke dilatatie. Ileum normaal. De bariumpap bereikt het coecum na 2,5 uur.
nr. 74	Status na multipole dunne-darmresecties en ileoceaalresectie wegens de ziekte van Crohn met een korte dunne darm (\pm 1m) en dilatatie van de laatste dunne darm. t.g.v. een stenose van de anastomose met het colon.
nr. 75	Stenosering van de laatste ileumlis op basis van de ziekte van Crohn met sterke dilatatie van enkele ileumlissen. Het jejunum is normaal.
nr. 76	Ongeveer 1m na de overgang duodenum-jejunum is er een stenosering van het jejunum met een sterk vertraagde passage van de bariumpap en dilatatie van proximaal hiervan gelegen jejunumlissen. Patiënt had schotwonden in de buik gehad.

Tabel 3.9. Onderzoek naar malabsorptie bij patienten met 'overige aandoeningen'

Nr.	51	52	53	54	55	56	normale waarden
Geslacht	v	m	m	v	v	m	
Leeftijd	67	43	30	50	62	30	
D-xylose uitscheiding	3.4	5.3	8	n.v.	7.1	6	5-9,3 g/5 uur
Serum cholesterol	4.5	4.3	4.3	3.5	4.9	3.7	4.6-7.4 mmol/l
Serum vitamine E	21	22	26	10	30	21	20-30 μ mol/l
Schilling-test + I.F.	n.v.	21.3	47.7	n.v.	18.2	13.5	15-35%/48-uurs-urine
Indicanexcretie in urine	422	358	367	617	454	1524	180-480 μ mol/24 uur
Serum albumine	33	38	45	29	44	45	38-45 g/l
Vetexcretie in faeces	3	4.57	2.07	25.86	1.4	7.4	\leq 6 g/24 uur

Nr. = persoonsnummer

n.v. = niet verricht

Tabel 3.10. Aard van de afwijking bij patienten met 'overige aandoeningen'

Persoonsnummer	Diagnose	Dunne-darmpassageti d gemeten met bariumpap
51	Bestralingsenteritis/ ijzergebreksanemie	n.v.
52	Intestinale pseudo-obstruc- tie van het colon	5 min
53	Status na BII resectie	8 min
54	Glutengevoelige spruw/ diabetes mellitus	n.v.
55	Diarree e.c.i./ laxantiamisbruik?	n.v.
56	Status na ileocoecaal resectie/laxantiamisbruik	n.v.

van hen had een verlaagd gehalte aan immunoglobulinen. Géén van de patiënten onderging een cholecystectomie behalve nr. 76. Eén patiënt was bekend met cholelithiasis (nr. 74). Géén van de patiënten gebruikte antibiotica in de maand voorafgaande aan het onderzoek en andere medicamenten werden minstens 24 uur voor het onderzoek gestopt.

3.4.5. Overige onderzochte personen en patiënten

Deze personen hadden normale röntgenbeelden van de dunne darm, maar wel verschijnselen van malabsorptie en/of een versnelde dunne darmpassage. Géén van hen had een achloorhydrie of een verlaagd gehalte aan immuno-

globulinen. Géén van hen had een operatie aan de galwegen ondergaan. In tabel 3.9. en 3.10. zijn de leeftijd, het geslacht, diagnose, dunne-darm-passagetijd en de uitkomsten van onderzoek naar malabsorptie vermeld. Géén van deze personen/patiënten gebruikte antibiotica in de maand voorafgaande aan het onderzoek.

Hoofdstuk 4

Resultaten

4.1. AANTAL LEVENDE MICRO-ORGANISMEN IN DUNNE-DARMVOCHT BIJ NORMALE PERSONEN EN PATIENTEN

Er werden geen significante verschillen in aantallen levende micro-organismen gevonden tussen de drie leeftijdsgroepen van normale personen (tabel 4.1 en 4.2. en fig. 4.1.). Wel viel op, dat twee oudere normale personen (nummers 22 en 23) zowel aeroob als anaeroob en zowel proximaal als distaal duidelijk hogere aantallen micro-organismen hebben dan de andere gezonde personen. Doordat de drie andere oude personen veel lagere aantallen hebben, werd geen enkele aanwijzing voor een verschil gevonden tussen de groep oudere normale personen als geheel en de groep jonge of middelbare normale personen (toets van Wilcoxon voor twee steekproeven). Ook werden binnen de verschillende leeftijdsgroepen geen significante verschillen gevonden tussen de aantallen bacteriën proximaal en distaal in de dunne darm (Student's t-toets voor gepaarde waarnemingen).

Als waarschuwigsgrens³³⁷ kan aangegeven worden een telling van 10^7 aerobe en anaerobe micro-organismen/ml jejunumvocht, afgenomen binnen één meter van de overgang duodenum-jejunum

Wanneer de aantallen levende micro-organismen in jejunumvocht van patientengroepen (fig. 4.2., 4.3.) worden vergeleken met de tellingen bij normale personen, dan waren er zeer significant meer bacteriën bij de groep personen met achloorhydrie en bij de patienten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm, zowel proximaal als distaal en zowel aeroob als anaeroob (tabel 4.3.). Bij personen met achloorhydrie werden altijd meer dan 10^6 micro-organismen/ml jejunumvocht gevonden en vrijwel altijd minder dan 10^8 . Bij patienten met bacteriele overgroei van de gehele dunne darm werden altijd meer dan 10^8 bacteriën/ml jejunumvocht gevonden. Bij patienten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm werden altijd meer dan 10^8 bacteriën/ml dunne-darmvocht gevonden ter hoogte van het afwijkende dunne-darmdeel, behalve bij patient nr. 73. Pa-

Tabel 4.1. 10^6 log aantal levende micro-organismen per ml jejunumvocht, afgenomen + 15 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum

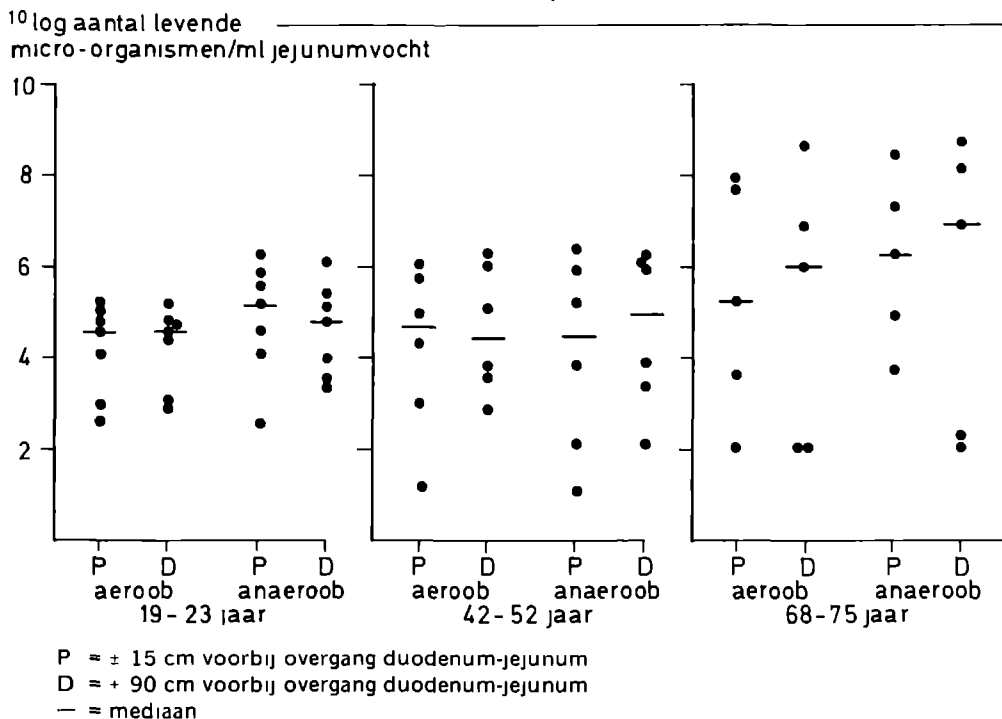
	groeps- nummer	N	aeroob mediaan (spreiding)	anaëroob mediaan (spreiding)
normalen: jong	0	7	4,6 (2,6-5)	5,1 (3,4-5,8)
middelbaar	1	6	4,6 (1,0-5,9)	4,4 (1,0-6,3)
oud	2	5	5,3 (2,1-7,9)	6,1 (3,7-8,4)
achloorhydrie	3	7	6,4 (5,3-7,4)	6,5 (5,4-7,4)
hypogammaglobulinemie	4	8	5,4 (2,9-7,9)	6,0 (2,0-8,1)
'overige' aandoeningen	5	6	4,5 (4,0-6,9)	4,7 (2,0-7,1)
bacteriële overgroei in de gehele dunne darm	6	5	7,8 (6,4-8,8)	8,1 (6,2-8,8)
bacteriële overgroei in deel van dunne darm	7	6	3,3 (1,0-7,3)	3,3 (1,0-8,4)

N = aantal onderzochte personen

tiënt nr. 71 had weliswaar lagere aantallen in het jejunumvocht, maar in het duodenum werden bij haar $6,4 \times 10^9$ bacteriën gevonden. Bij patiënt nr. 72 en 75, bij wie de dunne-darmafwijkingen meer distaal in het ileum gelegen zijn, werden in het ileumvocht, dat ongeveer één meter proximaal van de ileocecaalklep tijdens een operatie werd afgenomen, zeer hoge aantallen strikt anaërobe bacteriën gevonden, respectievelijk 2×10^{10} en 5×10^{10} /ml. Dit zijn veel hogere aantallen dan bij normale personen in de literatuur worden aangegeven (§ 2.2.3.). In de groep patiënten met bacteriële overgroei in een deel van de dunne darm zijn geen significante verschillen gevonden ten opzichte van de groep normale personen, doch wel een bijna significant verschil voor de aërobe bacteriën in distaal afgenomen jejunumvocht. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen normale personen en patiënten met hypogammaglobulinemie en de groep patiënten met 'overige' darmaandoeningen.

Wanneer het aantal micro-organismen in proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht met elkaar vergeleken wordt, dan blijkt er een significant verschil te zijn bij de patiënten met bacteriële overgroei (groep 6 en

Fig. 4.1. Aantal levende micro-organismen per ml jejunumvocht (en mediaan) bij normale personen van verschillende leeftijden.



7 tezamen) en een bijna significant verschil bij de personen met achloorhydrie (tabel 4.4.) Wanneer er sprake was van een verschil, dan was het aantal bacteriën proximaal lager dan distaal. Bij twee patiënten met bacteriële overgroei in de gehele dunne darm (patiënt nr. 66 en 67) werd proximaal in het jejunum geen vocht verkregen. Bij de andere patiëntengroepen, die lagere aantallen bacteriën hadden, werden geen verschillen gevonden.

In tabel 4.5. zijn de groepen patiënten onderling vergeleken en gerangschikt naar opklimmende hoogte wat betreft de tellingen van de levende micro-organismen in proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht. De patiënten met bacteriële overgroei in de gehele dunne darm hebben zowel proximaal als distaal significant meer bacteriën dan personen met achloorhydrie en patiënten met hypogammaglobulinemie en de patiënten uit de groep 'overige' darmaandoeningen. Personen met achloorhydrie hebben significant meer bacteriën dan de patiënten uit de groep 'overige' aandoeningen en significant meer dan patiënten met hypogammaglobulinemie wat betreft de aerobe flora in distaal afgenomen jejunumvocht. De patiënten met bacteriële overgroei in een deel van de dunne darm hebben geen

Fig. 4.2. Aantal levende micro-organismen per ml jejunumvocht (en mediaan) bij patiëntengroepen.

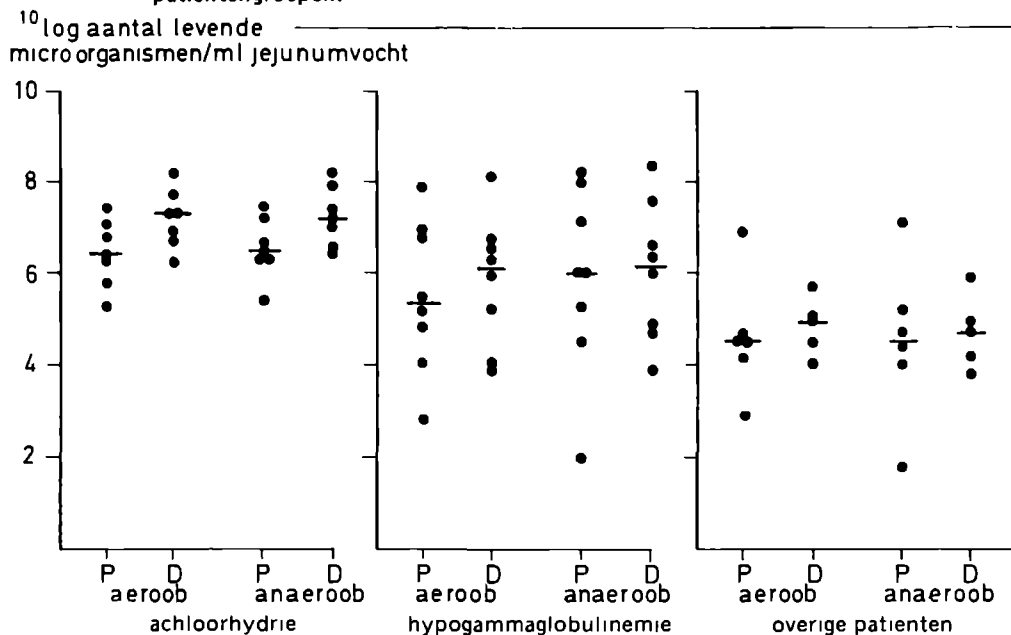
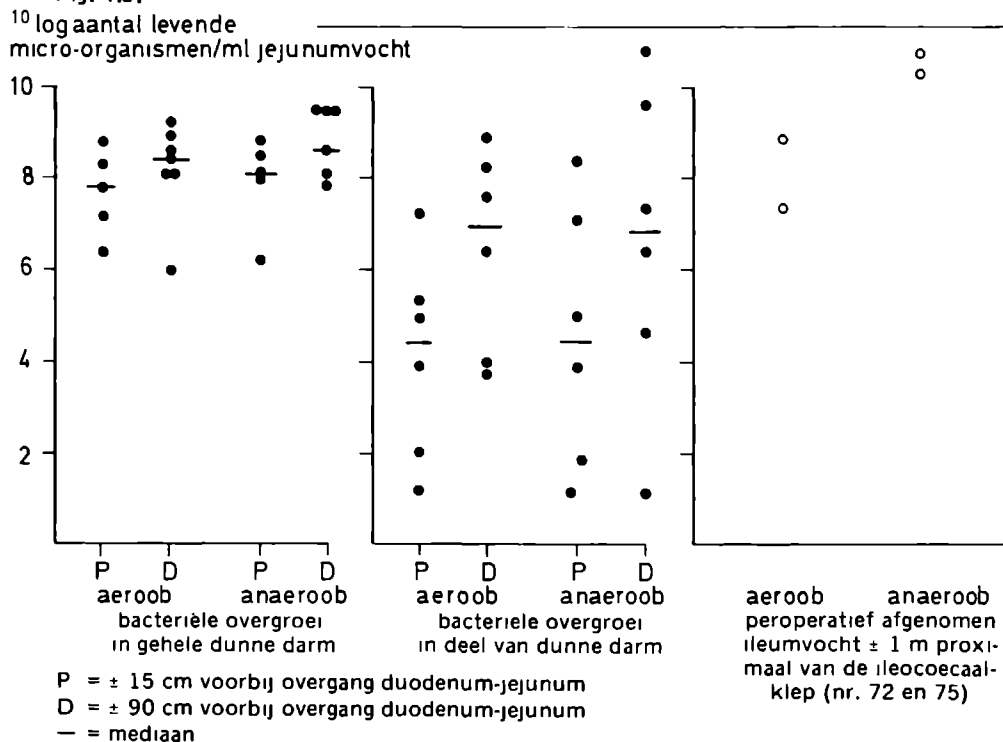


Fig. 4.3.



Tabel 4.2. $10 \log$ aantal levende micro-organismen per ml jejunumvocht, afgenomen \pm 90 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum

	groeps- nummer	N	aeroob mediaan (spreiding)	anaeroob mediaan (spreiding)
normalen: jong	0	7	4,6 (2,9-5,1)	4,7 (3,2-5,9)
middelbaar	1	6	4,4 (2,8-6,1)	4,9 (2,0-6,1)
oud	2	5	6,0 (2,0-8,6)	7,0 (2,0-8,7)
achloorhydrie	3	7	7,3 (6,2-8,2)	7,2 (6,4-8,2)
hypogammaglobulinemie	4	8	6,1 (4,0-8,1)	6,2 (3,9-8,3)
'overige' aandoeningen	5	5	5,0 (4,0-5,7)	4,8 (3,9-5,9)
bacteriële overgroei in gehele dunne darm	6	7	8,5 (6,0-9,2)	8,6 (7,9-9,5)
bacteriële overgroei in deel van de dunne darm	7	6	5,2 (3,9-8,9)	6,9 (1,0-10,8)

N = aantal onderzochte personen

significant hogere aantallen micro-organismen in het jejunum ten opzichte van de overige groepen. Dit is mede een gevolg van het feit dat bij twee van de zes patiënten (patient nr. 72 en 75) de afwijking distaal in het ileum gelegen was en bij één patiënt (patiënt nr. 71) met een congenitale duodenumstenose het hoogste aantal bacteriën in het duodenum gevonden werd.

In geen van de groepen is een significant verschil gevonden tussen de aantallen bacteriën in jejunumvocht, die gekweekt werden onder aërobe en onder strikt anaërobe omstandigheden. De aërobe bacteriën kunnen gewoonlijk ook onder strikt anaërobe condities groeien. Wel werden bij twee patiënten, bij wie ileumvocht was afgenomen tijdens een operatie (patiënt nr. 72 en 75), bij één patiënt met een ileocoecalesectie, multiple dunne-darmresecties en een stenose van de anastomose met het colon (patiënt nr. 74) en bij één patient met een ileus (patiënt nr. 67) veel hogere aantallen strikt anaërobe bacteriën gevonden dan aëroob groeiende bacteriën (respectievelijk 25, 4000, 3000 en 3000 x).

Tabel 4.3. Vergelijking van de aantallen* levende micro-organismen in jejunumvocht tussen normale personen en patientengroepen

groeps- nummer		aeroob proximaal			aëroob distaal			anaeroob proximaal			anaeroob distaal		
		N	med.	p**	N	med.	p**	N	med.	p**	N	med.	p**
0+1+2	normale personen	18	4,7	—	18	4,6	—	18	5,1	—	18	4,9	—
3	achloorhydrie	7	6,4	0,006 ^{••}	7	7,3	0,001	7	6,5	0,01 ^{••}	7	7,2	0,004 ^{••}
4	hypogamma- globulinemie	8	5,4	0,19	8	6,1	0,104	8	6,0	0,20	8	6,2	0,14
5	'overige' darmaan- doeningen	6	4,5	0,78	5	5,0	0,40	6	4,7	0,78	5	4,8	0,79
6	bacteriële overgroei in de hele dunne darm	5	7,8	0,004 ^{••}	7	8,5	0,0008 ^{•••}	5	8,1	0,003 ^{••}	7	8,6	0,0005 ^{•••}
7	bacteriële overgroei in een deel van de dunne darm	6	3,3	0,79	6	5,2	0,10 ^(•)	6	3,3	0,59	6	6,9	0,16

med. = mediaan

N = aantal onderzochte personen

proximaal = ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

distaal = ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

* 10^{log} aantal levende micro-organismen per ml

** statistische analyse. toets van Wilcoxon voor twee steekproeven

(•) $0,05 < p \leq 0,10$

• $0,01 < p \leq 0,05$

•• $0,001 < p \leq 0,01$

••• $p \leq 0,001$

Tabel 4.4. Vergelijking van de aantallen levende micro-organismen in proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht bij normale personen en patiëntengroepen

	aëroob N	P*	anaëroob N	P*
normale personen	18	0,97	18	0,71
achloorhydrie	7	0,051(●)	7	0,056(●)
hypogammaglobulinemie	8	1,00	8	0,40
'overige' aandoeningen	5	0,58	5	1,00
bacteriële overgroei				
alle patiënten	11	0,018 ●	11	0,014 ●
in gehele dunne darm	5	0,059(●)	5	0,10 (●)
in deel van de dunne darm	6	0,31	6	0,31

N = aantal onderzochte personen

* Statistische analyse: rangtekentoons van Wilcoxon voor twee steekproeven.

In significante gevallen proximaal lagere aantallen micro-organismen dan distaal.

(●) $0,05 < P \leq 0,10$

● $P \leq 0,05$

Tabel 4.5. Vergelijking tussen de patiëntengroepen onderling, wat betreft de aantallen levende micro-organismen in jejunumvocht

patiënten	groeps- nummer*	aëroob proximaal	aëroob distaal	anaëroob proximaal	anaëroob distaal
'overige' aandoeningen	5	<3 <6	<3 <6	<3 <6	<3 <6
hypogammaglobulinemie	4	<6	<3 <6	<6	<6
bacteriële overgroei in deel van dunne darm	7	<6		(<)6	
achloorhydrie	3	>5 <6	>4 >5 (<)6	>5 (<)6	>5 <6
bacteriële overgroei in gehele dunne darm	6	>3 >4 >5 >7	(>)3 >4 >5	(>)3 >4 >5 (>)7	>3 >4 >5

Statistische analyse:

bij vergelijking van de groepen 2 aan 2 is de toets van Wilcoxon voor twee steekproeven toegepast. Vergelijkingen, die niet vermeld zijn, geven geen significante verschillen.

(<) $0,05 < p \leq 0,10$

< $0,01 < p \leq 0,05$

< $p \leq 0,01$

* De groepen zijn gerangschikt naar opklimmende aantallen levende micro-organismen, waarbij de groep met de laagste aantallen boven en de groep met de hoogste aantallen onder staat.

4.2. CORRELATIE TUSSEN DE TELLINGEN VAN HET AANTAL LEVENDE MICRO-ORGANISMEN EN DE TELLING VAN HET TOTAAL AANTAL MICRO-ORGANISMEN IN DUNNE-DARMVOCHT

Naast tellingen van het aantal levende micro-organismen zijn ook microscopische tellingen verricht van het aantal levende en dode micro-organismen tezamen volgens Holdemann en Moore²⁸⁷ Deze microscopische telling is pas betrouwbaar bij meer dan $4,4 \times 10^6$ micro-organismen/ml jejunumvocht. Er werd een zeer significante correlatie gevonden ($p=0,0001$, tabel 4.6), tussen het aantal levende micro-organismen en het totale aantal micro-organismen, zowel proximaal als distaal in het jejunum. De correlaties tussen de microscopische telling en de telling van het aantal levende micro-organismen was echter niet zo sterk, dat altijd uit de microscopische tellingen het aantal levende micro-organismen voorspeld kon worden.

De bacteriën, die gekweekt werden, en de bacteriën in het preparaat van de microscopische telling kunnen ingedeeld worden volgens de Gramkleuring. Gram \oplus coccen en Gram \ominus staven waren significant vaker aanwezig in het preparaat van de microscopische telling als de bacteriesoort ook gekweekt was (tabel 4.7.). Dit gold niet voor Gram \ominus coccen en Gram \oplus staven. Uit het preparaat van de microscopische telling kunnen de gekweekte bacteriesoorten, ingedeeld volgens de Gramkleuring, niet altijd voorspeld worden.

4.3. SOORTEN MICRO-ORGANISMEN IN JEJUNUMVOCHT BIJ NORMALE PERSONEN EN BIJ DE VERSCHILLENDE PATIËTENGROEPEN

Bacteriën werden alleen gedetermineerd, als het aantal groter was dan 10^3 /ml jejunumvocht.

Er werden bij normale personen en bij personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en de groep 'overige' darmaandoeningen zeer significant vaker streptococci gevonden dan bij patiënten met bacteriële overgroei in proximaal afgenomen jejunumvocht (4.8.) Bij vrijwel géén van de patiënten met bacteriële overgroei werden streptococci gevonden, uitgezonderd *Streptococcus faecalis*. Er werd bij patiënten met bacteriële overgroei zeer significant vaker *E.coli* gevonden dan bij normale personen. Er was een aanwijzing voor het meer frequent voorkomen van *E.coli* bij patiënten met bacteriële overgroei ten opzichte van personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en de 'overige' aandoeningen. Er werden geen significante verschillen

Tabel 4.6. Correlatie tussen de telling* van levende micro-organismen en de microscopische telling* van het totaal aantal micro-organismen in jejunumvocht

	totaal aantal micro-organismen**	
	proximaal N = 50	distaal N = 51
Aantal levende micro-organismen	proximaal N = 52 gemiddeld 5.69 SD 2.10	N = 50 Rs = 0.54 P = 0.0001
	distaal N = 53 gemiddeld 6.15 SD 2.54	N = 51 Rs = 0.63 P = 0.0001

N = aantal patiënten, voor wie de betreffende grootte resp. het betreffende paar grootheden is waargenomen

Rs = rangcorrelatiecoëfficiënt van Spearman

P = overschrijdingskans van Rs bij toetsing van de hypothese, dat de betreffende variabelen onafhankelijk zijn

* = telling uitgedrukt in $10 \log$ aantal micro-organismen per ml jejunumvocht

** = omdat de microscopische telling pas bij 4.4×10^6 micro-organismen per ml jejunumvocht betrouwbaar is, is geen gemiddelde of SD opgeven

Tabel 4.7. Toetsen ter vergelijking van de aanwezigheid van bacteriesoorten, ingedeeld volgens de Gram-kleuring, in de kweek-resultaten en het preparaat van de microscopische telling

	proximaal jejunumvocht p*	distaal jejunumvocht p*
Gram + cocci	0,017*	0,0014**
Gram + staven	0,61	0,25
Gram - cocci	0,18	0,21
Gram - staven	0,027*	0,020*

* toets van Wilcoxon voor twee steekproeven

- significant vaker aanwezig in het preparaat van microscopische telling als de bacteriesoort ook gekweekt is
 $0,01 < p \leq 0,05$
- zeer significant vaker aanwezig in het preparaat van microscopische telling als de bacteriesoort ook gekweekt is
 $0,001 < p \leq 0,01$

Tabel 4.8. Vergelijking tussen patiënten met bacteriële overgroei, normale personen en patiënten uit de andere groepen, wat betreft het aantal personen, bij wie de bacteriesoort aanwezig was in proximale* afgenomen jejunumvocht

soorten	normalen			'andere patiënten'			bact. overgr.		totaal	normalen		'andere patiënten'		bacteriële overgroei		toetsresultaat***	
	jong	mid- delb.	oud	ACHL	HGG	OV	gehele darm	deel darm								norm.	and. pat.
groepsnummer	0	1	2	3	4	5	6	7		0+1+2	****	3+4+5	****	6+7	****	↕ B.O.	↕ B.O.
AEROOB																	
Streptococcus	5	4	5	6	5	4	0	0	29	14	93	15	88	0	0	3.10 ⁻⁶	5.10 ⁻⁶
S.faecalis	0	0	2	0	0	0	1	1	4	2	13	0	0	2	22		
Staphylococcus	1	0	1	1	1	0	0	0	4	2	13	2	12	0	0	0.50	0.53
Enterobacteriaceae	1	1	0	2	1	0	3	1	9	2	13	3	18	4	44	0.18	0.40
E.coli	0	0	0	1	2	0	3	2	8	0	0	3	18	5	55	0.005	0.09
Pseudomonas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Neisseria	0	0	2	1	1	0	0	0	4	2	13	2	12	0	0		
Lactobacillus	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	13	0	0	0	0		
Bacillus	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7	0	0	0	0		
Schimmels	1	0	0	0	0	0	0	1	2	1	7	0	0	1	11		
ANAEROOB																	
Gram + coccen	2	0	1	2	0	1	0	0	6	3	20	3	18	0	0	0.25	0.53
Gram + staven	1	2	1	1	0	1	2	1	9	4	27	2	12	3	33	1.00	0.03
Gram - coccen	5	3	1	2	3	1	2	0	17	9	60	6	35	2	22	0.099	0.42
Gram - staven	1	2	1	2	2	0	3	0	11	4	27	4	24	3	33	1.00	0.67
Coccoide staven	1	0	0	1	0	0	1	1	4	1	7	1	6	2	22		
aantal personen**	6	4	5	7	6	4	5	4	41	15		17		9			

* ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

** aantal personen per groep, bij wie micro-organismen gedetermineerd zijn

*** p-waarde: Fisher's exacte toets 2 x 2 tabel (tweezijdig)

**** betrokken op het aantal personen, bij wie micro-organismen gedetermineerd zijn

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' darmaandoeningen

norm. ↔ B.O. = normale personen versus patiënten met bacteriële overgroei

and. pat. ↔ B.O. = andere patiënten versus patiënten met bacteriële overgroei

Tabel 4.9. Vergelijking tussen patiënten met bacteriële overgroei, normale personen en patiënten uit de andere groepen, wat betreft het aantal personen, bij wie de bacteriesoort aanwezig was in distaal* afgenomen jejunumvocht.

soorten	normalen			'andere patiënten'			bact. overgr.		totaal	normalen		'andere patiënten		bacteriële overgroei		toetsresultaat***		
	jong	mid- delb.	oud	ACHL	HGG	OV	gehele darm	deel darm									norm.	and. pat.
groepsnummer	0	1	2	3	4	5	6	7		0+1+2	**** %	3+4+5	**** %	6+7	**** %	**** %	↑ B.O.	↓ B.O.
AEROOB																		
Streptococcus	5	4	4	6	4	5	1	1	28	13	87	13	81	2	15	0.00015	0.00024	
S.faecalis	0	1	0	0	0	0	1	0	2	1	7	0	0	1	8			
Staphylococcus	2	0	2	3	0	0	0	1	8	4	27	3	19	1	8	0.33	0.34	
Enterobacteriaceae	0	0	1	1	1	0	4	2	9	1	7	2	13	6	46	0.035	0.23	
E.coli	0	0	0	1	2	0	4	3	10	0	0	3	19	7	54	0.002	0.12	
Pseudomonas	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	6	0	0			
Neisseria	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	13	0	0	0	0			
Lactobacillus	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	6	0	0			
Bacillus	2	0	0	0	0	0	1	0	3	2	13	0	0	1	8			
Schimmels	2	1	0	0	0	0	1	1	5	3	20	0	0	2	15			
ANAEROOB																		
Gram + coccen	0	2	0	1	1	0	0	0	4	2	13	2	13	0	0	0.48	0.49	
Gram + staven	4	1	1	4	0	0	1	2	13	6	40	4	25	3	23	0.43	0.70	
Gram - coccen	3	0	0	3	2	0	1	0	9	3	20	5	31	1	8	0.60	0.28	
Gram - staven	4	2	1	1	2	0	2	1	13	7	47	3	19	3	23	0.25	1.00	
Coccoïde staven	3	1	1	0	0	0	1	1	7	5	33	0	0	2	14			
aantal personen**	7	4	4	7	0	3	7	6	44	15		16		13				

* ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

** aantal personen per groep, bij wie micro-organismen gedetermineerd zijn

*** p-waarde: Fisher's exacte toets 2 x 2 tabel (tweezijdig)

**** betrokken op het aantal personen, bij wie micro-organismen gedetermineerd zijn

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' darmaandoeningen

norm. ↔ B.O. = normale personen versus patiënten met bacteriële overgroei

and. pat. ↔ B.O. = andere patiënten versus patiënten met bacteriële overgroei

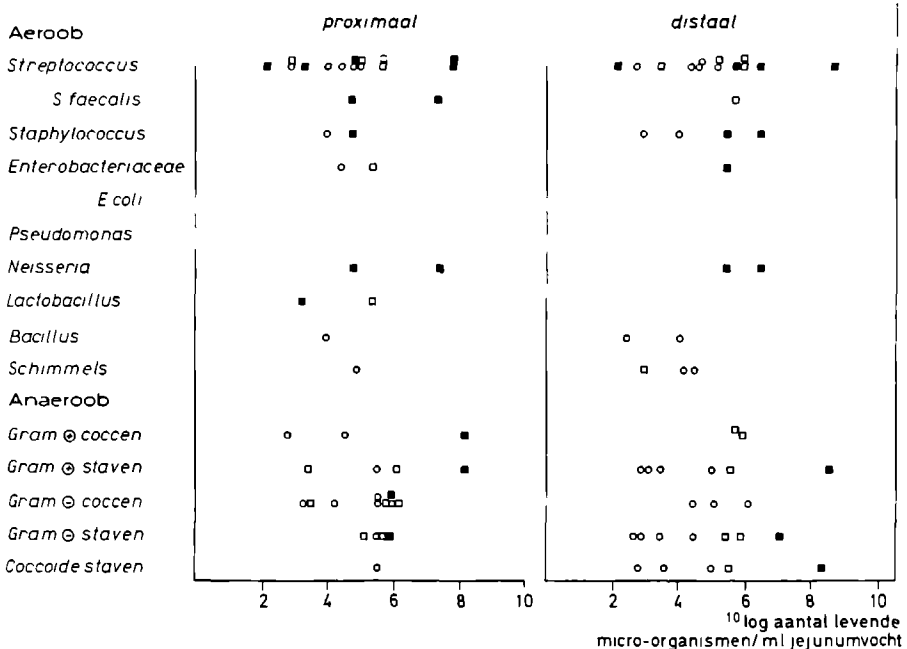
gevonden in voorkomen van strikt anaërobe bacteriesoorten tussen patiënten met bacteriële overgroei, normalen of de andere patiëntengroepen.

Ook in distaal afgenomen jejunumvocht werden zeer significant vaker streptococcen gevonden bij normale personen, personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en de 'overige' aandoeningen dan bij patiënten met bacteriële overgroei (tabel 4.9.). Bij patiënten met bacteriële overgroei werd zeer significant vaker *E.coli* gevonden en significant vaker Enterobacteriaceae dan bij normale personen. Er waren geen significante verschillen tussen de patiënten met bacteriële overgroei en de overige patiëntengroepen wat betreft *E.coli* en Enterobacteriaceae. Evenmin waren er significante verschillen tussen patiënten met bacteriële overgroei en normale personen of met de andere patiëntengroepen in soorten strikt anaërobe bacteriën. Slechts bij één patiënt (patiënt nr. 67) werden *sporen*-vormende strikt anaërobe bacteriën gevonden.

In fig. 4.4. is aangegeven, in welke aantallen de bacteriesoorten voorkwamen bij normale personen. Alleen bij de oudere normale personen komen bacteriën voor in een telling van meer dan 10^6 /ml jejunumvocht,

Fig. 4.4.

micro-organismengekweekt uit jejunumvocht bij normale personen ○ 19-23 jaar, □ 42-52 jaar, ■ 68-75 jaar —



proximaal = ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

distaal = ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

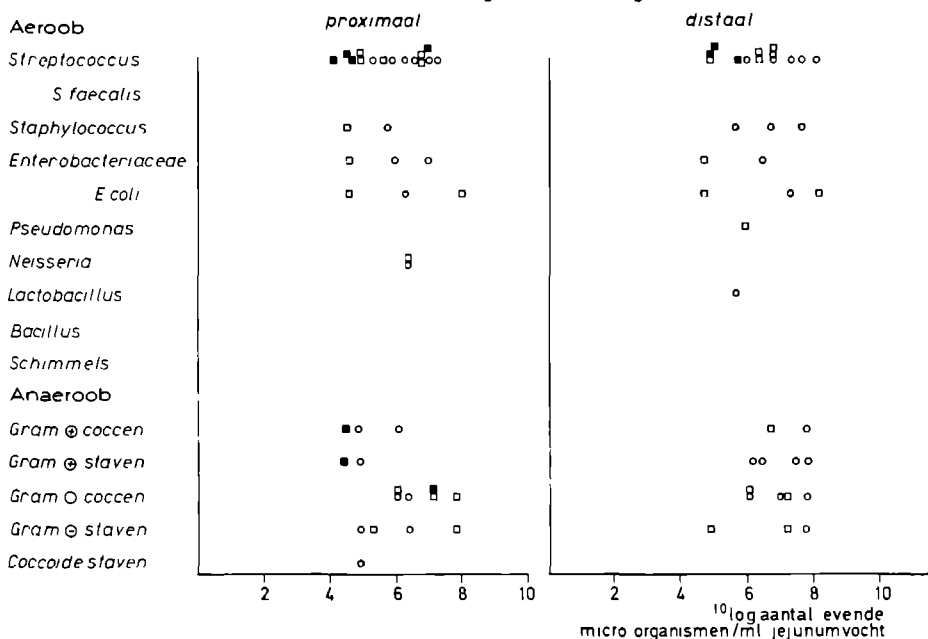
zowel proximaal als distaal

In fig. 4.5. is aangegeven, in welke aantallen de bacteriesoorten voorkwamen bij personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en de groep patiënten met de 'overige' aandoeningen. Bij géén van de patiënten werden meer dan 10^8 bacterien geteld per soort, zowel proximaal als distaal, uitgezonderd één patient met hypogammaglobulinemie en achloorhydrie (patient nr. 42), die duidelijk tekenen van malabsorptie had. Een laag aantal *E.coli* werd bij patient nr. 43 gevonden. Ook bij twee personen met achloorhydrie werden bacterien gevonden uit de groep *Enterobacteriaceae* (patient nr. 31 en 35) Bij beiden waren er aanwijzingen voor malabsorptie van vitamine B₁₂ en koolhydraten (tabel 3.2.).

In fig. 4.6. is aangegeven, in welke aantallen bacteriesoorten voorkwamen bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm. Gewoonlijk werden meer dan 10^7 bacterien per soort geteld en betrof het *Enterobacteriaceae* cq. *E.coli* en strikt anaerobe bacterien. Bij één patient met bacteriele overgroei (patient nr. 73) werd *E.coli* in een relatief laag aantal

Fig. 4.5.

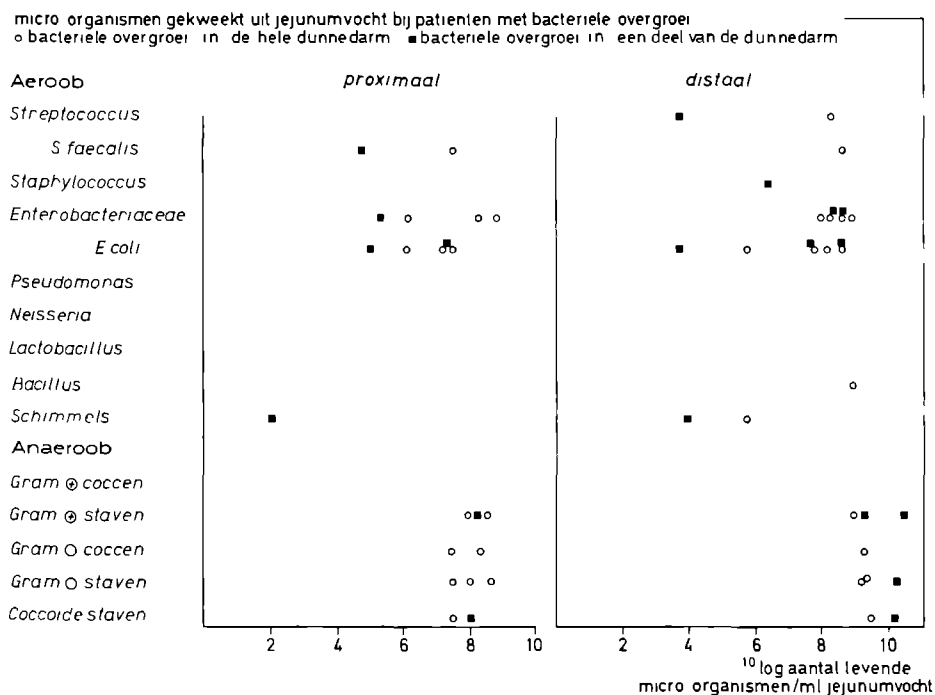
micro-organismen gekweekt uit jejunumvocht bij patiënten met Achloorhydrie (○), Hypogammaglobulinemie (◻) en overigedarmaandoeningen (■)



van 10^5 /ml jejunumvocht gevonden

In proximaal afgenomen jejunumvocht werden bij alle groepen tezamen gemiddeld 2,73 bacteriesoorten gedetermineerd (spreiding 1-6) en in distaal afgenomen jejunumvocht gemiddeld 2,50 (spreiding 1-5). Bij patiënten met bacteriele overgroei werden gemiddeld 2,23 bacteriesoorten gedetermineerd in proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht (spreiding 1-4). In het proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht van éénzelfde persoon werden gemiddeld 1,76 bacteriesoorten aangetoond met dezelfde eigenschappen, volgens de in § 3.2.1.2 genoemde methoden. Dit betekent dus, dat bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm drie van de vier bacteriesoorten in proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht deze zelfde eigenschappen hebben. Wanneer bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm Enterobacteriaceae of *E. coli* aanwezig waren in het dunne-darmvocht, dan werden deze soorten zowel proximaal als distaal in het jejunum gevonden.

Fig. 4.6.



4.4. RESULTATEN VAN INDIRECTE METHODEN VOOR HET OPSPOREN VAN BACTERIELE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM

4.4.1. ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest met meting van ^{14}C in de faeces

4.4.1.1 ^{14}C -GLYCINECHOLZUUR-ADEMTEST BIJ NORMALE PERSONEN

In tabel 4.10 zijn de afzonderlijke waarden vermeld voor de cumulatieve uitscheiding van de $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht na een meetduur van 6 uur en na een meetduur van 8 uur bij normale personen jonger dan 60 jaar en normale personen met een leeftijd van 60 jaar of ouder. Geén van deze personen had maag-, darm-, of galwegchirurgie ondergaan. Geén van hen had diarree, recente gewichtsvermindering of gebruikte antibiotica in de maand voorafgaande aan het onderzoek. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen jongere en oudere normale personen, noch voor het cumulatieve percentage $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht gemeten gedurende 6 uur, noch gemeten gedurende 8 uur. Desondanks valt het op, dat in de groep oudere normale personen na een meetduur van 6 uur twee mensen en na een meetduur van 8 uur drie mensen hoge waarden hebben. In verband hiermee is besloten toch een indeling naar leeftijd aan te brengen. Er zijn dan dertien normale personen jonger dan 60 en tien normale personen van 60 jaar of ouder. Deze groepen zijn te klein om daarbinnen nog verdelingsvrije normale waarden (waarschuwing- of alarmgrenzen³³⁷) te bepalen. Er is volstaan met voor beide groepen de hoogste waarden te noteren, d.w.z. bij een meetduur van 6 uur voor de leeftijd tot 60 jaar 2,5% en vanaf 60 jaar 4,9% en bij een meetduur van 8 uur voor de leeftijd tot 60 jaar 3,3% en vanaf 60 jaar 8,8%.

4.4.1.2. VERGELIJKING VAN DE RESULTATEN VAN DE ^{14}C -GLYCINECHOLZUUR-ADEMTEST BIJ NORMALE PERSONEN EN DE VERSCHILLENDE PATIENTENGROEPEN

Aangezien enkele hoge waarden bij de groep oudere normale personen gevonden werden, is bij de vergelijking van de resultaten van de normale personen en de verschillende patientengroepen een indeling naar leeftijd onder de 60 jaar en ouder gehandhaafd. Om na te gaan of de patientengroepen significant afwijken van de normalen is nagegaan, hoeveel van deze patienten waarden hadden boven de hoogste waarden die genoemd zijn in § 4.4.1.1. In fig. 4.7 zijn de afzonderlijke waarden van de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest bij de normale personen en de patientengroepen weergegeven. Bij een meetduur van 6 uur blijkt de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest zeer significant verhoogd te zijn in de groep bacteriele overgroei (6 + 7)

Tabel 4.10. Resultaten van ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest bij normale personen, uitgedrukt als het cumulatieve percentage $^{14}\text{CO}_2$ uitgescheiden in de uitademingslucht tijdens een meetduur van 6 en 8 uur

Normale personen, jonger dan 60 jaar

geslacht	leeftijd in jaren	gewicht in kg	cumulatieve % in 6 uur	cumulatieve % in 8 uur
m	24	69	2,0	3,1
v	24	70	0,4	0,9
v	22	58	2,4	3,3
v	22	59	0,6	0,6
m	22	65	1,0	1,6
m	24	67	1,6	2,6
m	19	72	0,8	1,4
m	19	88	0,4	0,8
m	22	70	1,2	1,7
m	21	73	2,1	2,7
m	20	72	2,5	3,2
m	37	78	1,3	3,3
m	47	72	1,6	2,1

Normale personen, 60 jaar of ouder

geslacht	leeftijd in jaren	gewicht in kg	cumulatieve % in 6 uur	cumulatieve % in 8 uur
m	60	70	1,3	2,5
m	71	70	0,6	2,2
v	70	54	0,5	3,6
m	66	65	1,6	3,8
v	61	62	1,6	3,4
m	66	70	4,9	8,0
m	73	89	4,4	8,8
v	60	70	0,0	0,1
m (24)	75	70	2,1	8,3
v (22)	72	44	0,4	0,7

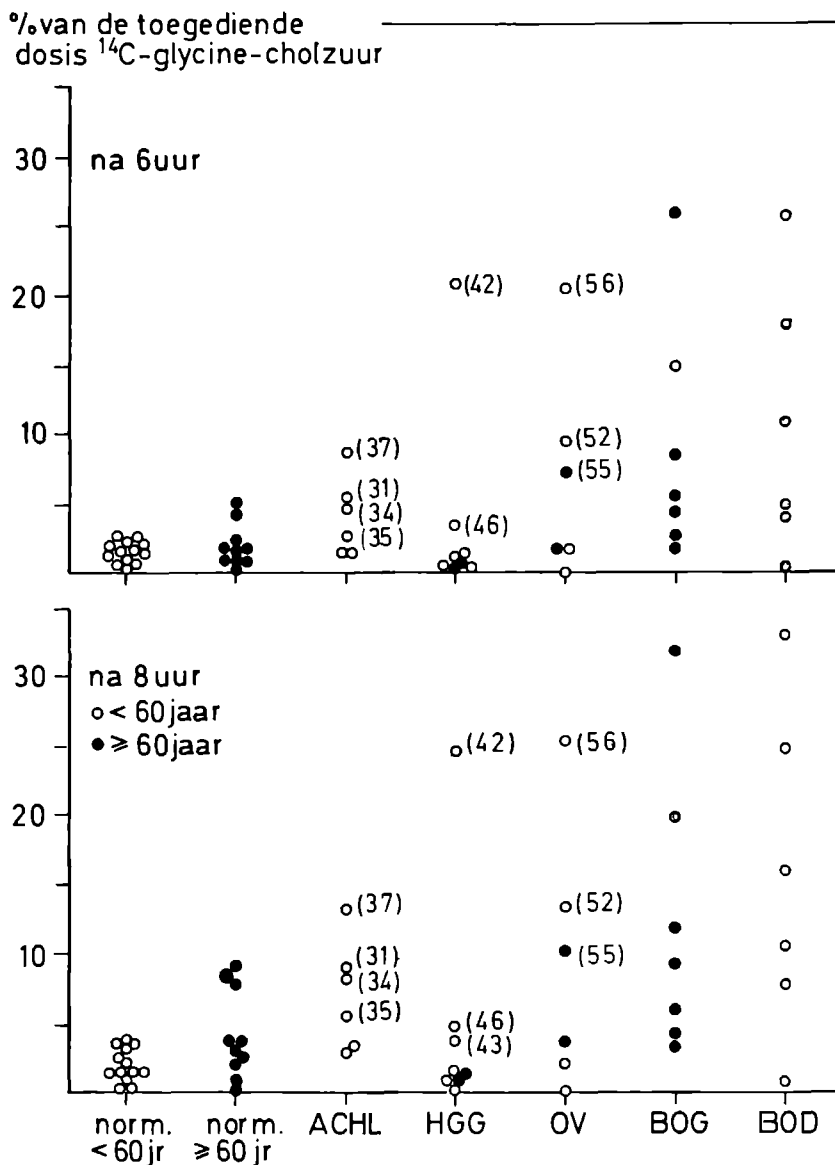
() = persoonsnummer

m = man

v = vrouw

en significant in de groep overige patiënten voor personen jonger dan 60 jaar (tabel 4.11.). Na een meetduur van 8 uur bleek de test in alle patiëntengroepen significant verhoogd te zijn, indien personen jonger dan 60 jaar waren. De ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest was bij patiënten ouder dan 60 jaar alleen significant hoger in de groep met bacteriële overgroei (6 + 7), doch dit was ook de enige groep patiënten met een voldoende groot aantal patiënten ouder dan 60 jaar (6 patiënten).

Fig. 4.7. Cumulatieve uitscheiding van $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht gedurende 6 en 8 uur.



() patiëntnummer

norm. = normale personen

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patienten

BOG = bacteriële overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriële overgroei in deel van dunne darm

Tabel 4.11. Vergelijking van de resultaten van de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest tussen normale personen en patiëntengroepen voor leeftijd < 60 jaar en \geq 60 jaar afzonderlijk

patiënten- groep	aantal patiën- ten per groep		< 60 jaar meetduur 6 uur	< 60 jaar meetduur 8 uur	\geq 60 jaar meetduur 6 uur	\geq 60 jaar meetduur 8 uur
	< 60 jr.	\geq 60 jr.				
achloor- hydrie	6	0	4 $p = 0,005^{\bullet\bullet}$	4 $p = 0,005^{\bullet\bullet}$	—	—
hypogamma- globulinemie	6	2	2 $p = 0,09^{(\bullet)}$	3 $p = 0,02^{\bullet}$	0	0
overigen	4	2	2 $p = 0,044^{\bullet}$	2 $p = 0,044^{\bullet}$	1 $p = 0,017$	1 $p = 0,017$
bacteriële overgroei	7	6	6 $p = 0,002^{\bullet\bullet}$	6 $p = 0,002^{\bullet\bullet}$	3 $p = 0,02^{\bullet}$	3 $p = 0,02^{\bullet}$

Statistische analyse: Fisher's exacte toets voor een 2×2 tabel

(\bullet) aanwijzing voor significant verschil $0,05 < p \leq 0,1$

\bullet significant verschil $0,01 < p \leq 0,05$

$\bullet\bullet$ zeer significant verschil $p \leq 0,01$

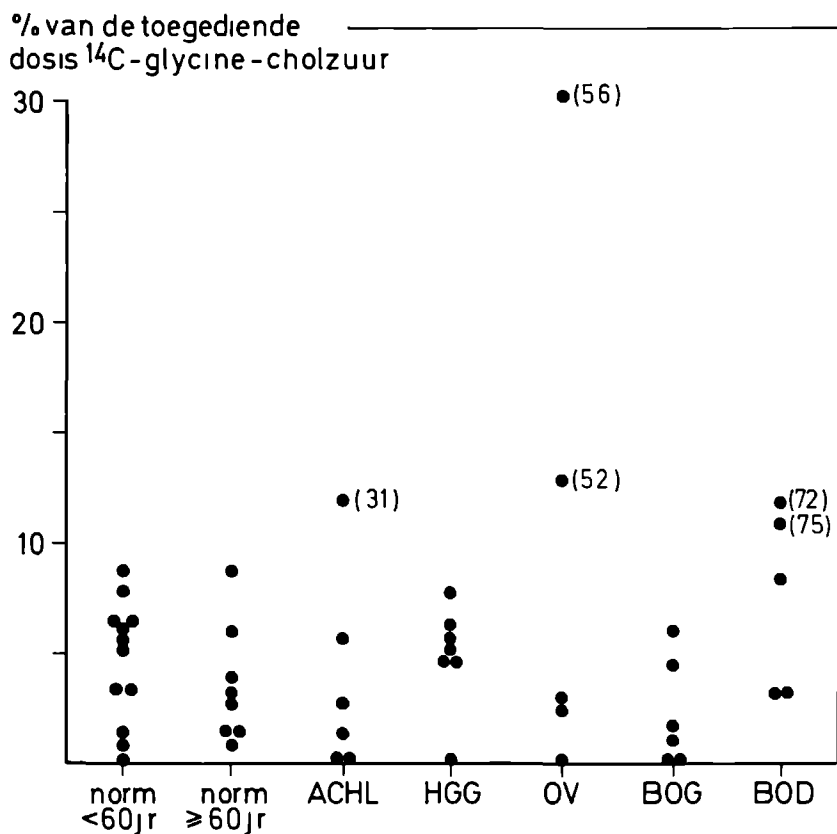
Na een meetduur van 6 uur werd vrijwel even vaak een abnormale ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest gevonden bij de andere patiëntengroepen als na een meetduur van 8 uur (tabel 4.11.). Het aantal patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm en een abnormale ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest was na een meetduur van 6 uur en 8 uur hetzelfde (69%).

Bij drie patiënten uit de groep 'overige' darmaandoeningen was de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest verhoogd. Zij hadden een snelle dunne-darmpassage (patiënt nr. 52, 55 en 56). Na een meetduur van 8 uur was de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest bij drie patiënten met hypogammaglobulinemie verhoogd. Eén van hen had tevens een achloorhydrie en een verhoogd aantal bacteriën in het dunne-darmsap (patiënt nr. 42). Na een meetduur van 8 uur was bij vier van de zes personen met achloorhydrie de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest verhoogd. Patiënten met een achloorhydrie hebben significant hogere bacterie-aantallen (§ 4.1.).

Bij negen van de dertien patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm was de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest na een meetduur van zowel 6 als 8 uur gestoord. Slechts vier patiënten hadden een hoogste waarde voor $^{14}\text{CO}_2$ in een ademmonster in het 4e uur of eerder. Twee patiënten met een snelle dunne-darmpassage (patiënt nr. 52 en 56) hadden piekwaarden op het 4e uur. Patiënt nr. 55 had een piekwaarde na het 4e

uur evenals de personen met achloorhydrie. Een piekwaarde op het 4e uur of eerder differentieert dus niet tussen patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm en malabsorptie van galzuren in het laatste deel van de dunne darm.

Fig. 4.8. Uitscheiding van ^{14}C in 40-uurs faeces na orale toediening van ^{14}C -glycine-cholzuur.



() patiëntnummer

norm = normale personen

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patiënten

BOG = bacteriële overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriële overgroei in deel van dunne darm

4.4.1.3. METING VAN HET PERCENTAGE ^{14}C VAN DE TOEGEDIENDE DOSIS ^{14}C -GLYCINECHOLZUUR, UITGESCHIEDEN IN DE 40-UURS FAECES

In fig. 4.8. zijn de afzonderlijke waarden van de uitscheiding van ^{14}C in de 40-uurs faeces, uitgedrukt als het percentage van de toegediende dosis ^{14}C -glycinecholzuur, weergegeven. Er was geen significant verschil tussen de normale personen jonger dan 60 jaar of 60 jaar en ouder. In beide groepen was de uitscheiding éénmaal meer dan 8% (respectievelijk 8.7 en 8.7%). Als waarschuwigsgrens³³⁷ is een waarde van 7% vastgesteld. Als alarmgrens is een waarde gekozen van 9%, uitgaande van de hoogst gemeten waarde bij normale personen van 8.7%.

Er werd geen significant verschil gevonden tussen de normale personen (N=20) en de personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie of bacteriële overgroei van de gehele dunne darm. Er was een aanwijzing voor een verschil tussen normale personen en patiënten met overgroei in een deel van de dunne darm. Bij twee patiënten, bij wie de laatste ileumlissen aangedaan waren door de ziekte van Crohn (patient nr. 72 en 75) werd een verhoogde uitscheiding van ^{14}C in de faeces gevonden. Beiden hadden ook een sterk verhoogde uitscheiding van $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht. Bij twee patiënten met een versnelde dunne-darmpassage (patient nr. 52 en 56) werd eveneens een verhoogde uitscheiding van ^{14}C in de faeces gevonden en een sterk verhoogde uitscheiding van $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht. Bij géén van de patiënten met bacteriële overgroei in de hele dunne darm of bij wie de dunne darm voornamelijk proximaal afwijkend was, werd verhoogde uitscheiding van ^{14}C in de faeces gevonden. Meting van ^{14}C in de faeces bij een gestoorde ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest differentieerde blijkbaar niet tussen patiënten met een snelle dunne-darmpassage en patiënten met bacteriële overgroei van de dunne darm, die gepaard gaat met een verminderd functioneren van de laatste ileumlis. Bij patient nr. 55, 66 en 76 werd geen meting van ^{14}C in de faeces verricht.

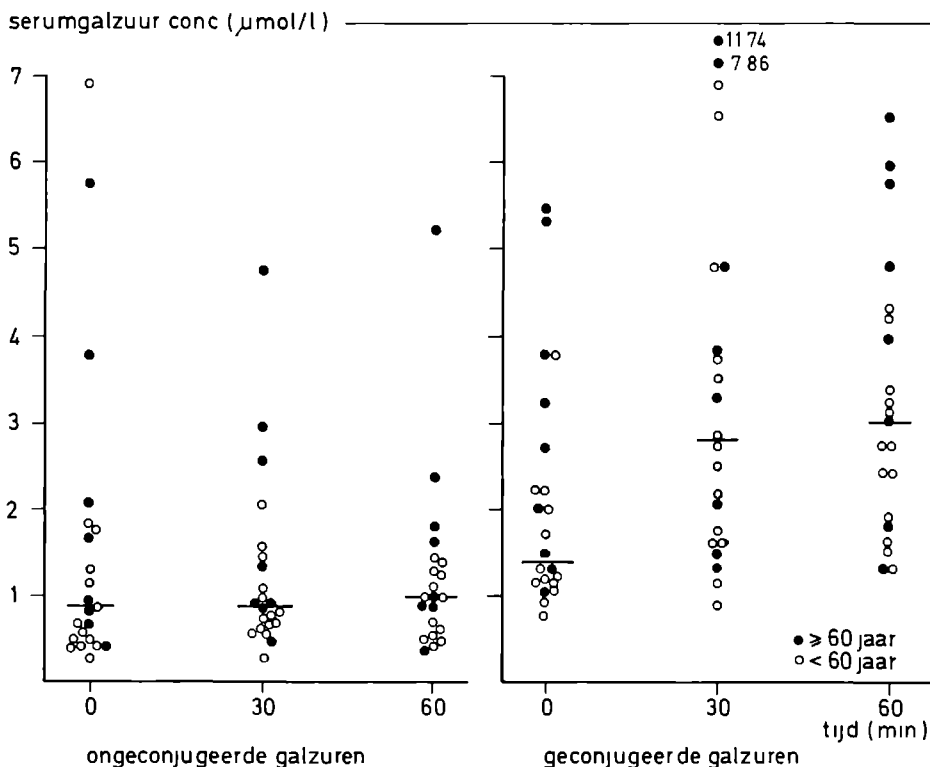
4.4.2. Bepaling van galzuren in serum en dunne-darmvocht

4.4.2.1. BEPALING VAN GALZUREN IN SERUM BIJ NORMALE PERSONEN EN BIJ PATIENTEN

In fig. 4.9. zijn de afzonderlijke serumwaarden met de mediaan bij 22 normale personen weergegeven, voor zowel de ongeconjugeerde als de geconjugeerde galzuren, nuchter en 30 en 60 minuten na de proefmaaltijd. Zes tien van deze 22 normale personen zijn vermeld in § 3.4.1. Géén van de overige zes normale personen hadden een maag-, darm- of galwegoperatie ondergaan. Géén van hen was bekend met een aandoening van de tractus

digestivus en geen van hen had diarree, recent gewichtsverlies of in de maand voorafgaande aan het onderzoek antibiotica gebruikt. Acht van de 22 normale personen waren 60 jaar of ouder. Hun gemiddelde leeftijd was 69.6 jaar met een spreiding van 60-75 jaar. Veertien normale personen waren jonger dan 60 jaar en hadden een gemiddelde leeftijd van 37.4 jaar met een spreiding van 19-52 jaar. Na een maaltijd treedt bij normale personen gewoonlijk een geleidelijke stijging op van de hoeveelheid geconjugeerde galzuren in het serum met de hoogste mediane waarde bij 60 minuten. Ongeconjugeerde galzuren in het serum stijgen bij normale personen niet duidelijk na een maaltijd. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen personen jonger dan 60 jaar en personen van 60 jaar of ouder. Bij twee personen ouder dan 60 jaar werden opvallend hoge waarden voor zowel de geconjugeerde als de ongeconjugeerde galzuren voor en na de maaltijd gevonden. Eén persoon van 50 jaar had een opvallend hoge waarde van de ongeconjugeerde galzuren van $6.94 \mu\text{mol/l}$. Bij géén van deze drie normale personen is bacteriologisch onderzoek van dunne-darm-

Fig. 4.9. Serumgalzuurconcentratie (en mediaan) bij normale personen voor en na de maaltijd.



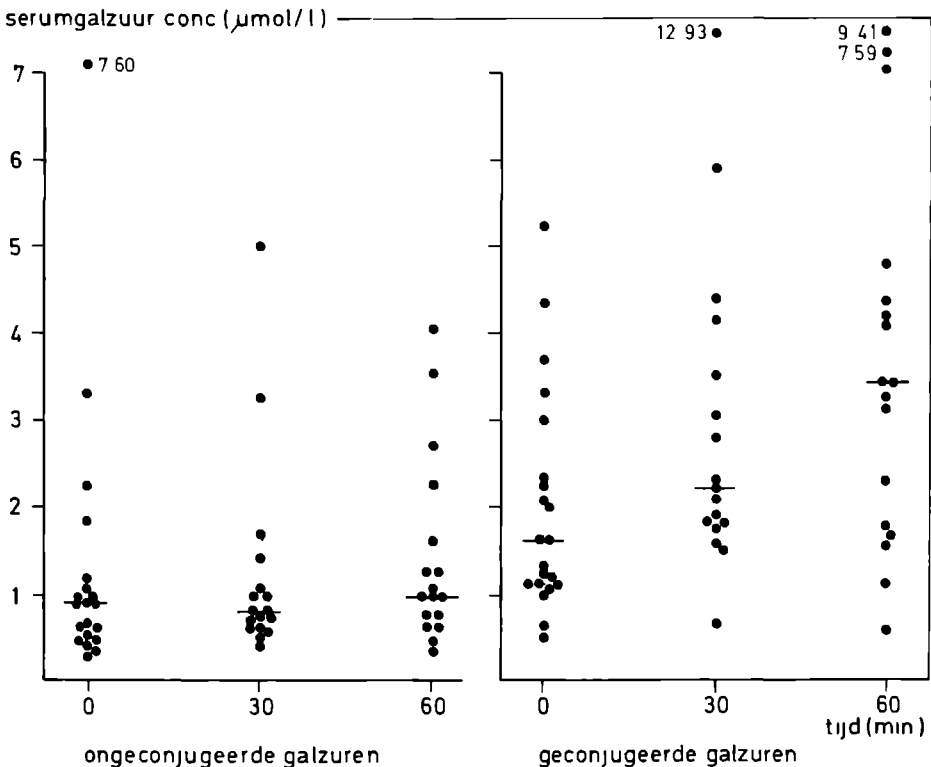
inhoud verricht

In fig. 4.10 zijn de afzonderlijke waarden met de mediaan bij personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en 'overige' aandoeningen weergegeven. Deze waarden wijken niet duidelijk af van de waarden gevonden bij normale personen.

In fig. 4.11 zijn de afzonderlijke waarden en de mediaan weergegeven van patiënten met bacteriële overgroei. Bij patiënten met bacteriële overgroei blijkt de mediaan van zowel de hoeveelheid ongeconjugeerde galzuren als geconjugeerde galzuren hoger te zijn dan bij normale personen. Alleen voor de nuchtere waarde van de hoeveelheid geconjugeerde galzuren blijkt er een significant verschil te zijn tussen patiënten met bacteriële overgroei en normale personen ($p=0,01$, toets van Wilcoxon voor twee steekproeven). Er is zowel voor de geconjugeerde als voor de ongeconjugeerde galzuren in het serum een grote spreiding van waarden bij deze patiënten.

Wanneer gekeken wordt naar het percentage ongeconjugeerde galzu-

Fig. 4.10. Serumgalzuurconcentratie (en mediaan) bij patiënten met achloorhydrie, hypogammaglobulinemie en 'overige' aandoeningen.



ren ten opzichte van de totale hoeveelheid, dan traden er duidelijke verschillen op tussen patiënten met bacteriële overgroei enerzijds, de andere patiëntengroepen en normale personen anderzijds (fig. 4.12.). Bij patiënten met bacteriële overgroei blijkt er zeer significant vaker een hoger percentage ongeconjugeerde galzuren voor te komen, zowel nuchter als na de maaltijd (tabel 4.12.). Het meest uitgesproken is het verschil voor het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum 60 minuten na de maaltijd.

Op grond van bepalingen bij 22 normale personen kan de waarschuwigsgrens³³⁷ vastgesteld worden. Voor de bepaling van de alarmgrens is uitgegaan van de hoogste waarde gevonden bij normale personen.

Grenzen voor normale personen voor het percentage ongeconjugeerde galzuren in serum

	30 minuten na een maaltijd	60 minuten na een maaltijd
waarschuwigsgrens	39%	35%
alarmgrens	48%	45%

Alle patiënten met bacteriële overgroei van de gehele dunne darm liggen boven de alarmgrens van 30 en/of 60 minuten. Vier van de zes patiënten met bacteriële overgroei van een deel van de dunne darm hebben waarden boven de alarmgrens van het betrouwbaarheidsinterval van 30 en 60 mi-

Tabel 4.12. Vergelijking van galzuren in serum van normale personen, patiënten met bacteriële overgroei en de andere patiëntengroepen tezamen

variabele	Pw*	
geconjugeerde galzuren hoeveelheid		
nuchter	0,01	alleen voor: N < B.O.
30 min. na de maaltijd	N.S.	
60 min. na de maaltijd	N.S.	
ongeconjugeerde galzuren %		
nuchter	N < B.O. (p = 0,0018)	A.P. < B.O. (p = 0,001)
30 min. na de maaltijd	N < B.O. (p = 0,0005)	A.P. < B.O. (p = 0,0007)
60 min. na de maaltijd	N < B.O. (p = 0,0001)	A.P. < B.O. (p = 0,0006)

N = normalen

B.O. = bacteriële overgroei in de dunne darm

A.P. = andere patiëntengroepen samen

* Pw toets van Wilcoxon voor 2 steekproeven

N.S. = niet significant

nuten. Bij 92% van de beide groepen patiënten met bacteriële overgroei worden waarden gevonden van het percentage ongeconjugeerde galzuren 60 minuten na een maaltijd, boven de waarschuwingsgrens. Bij 85% van alle patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm wordt voor het percentage ongeconjugeerde galzuren 30 en/of 60 minuten na een maaltijd een waarde gevonden, die boven de alarmgrens ligt. Géén van de normale personen of van de personen met achloorhydrie hadden waarden boven deze alarmgrens. Bij één patiënt met hypogammaglobulinemie (patiënt nr. 45) lag het percentage ongeconjugeerde galzuren 60 minuten na een maaltijd net boven deze grens (45,4%). Bij deze patiënt waren geen aanwijzingen voor bacteriële overgroei in de dunne darm. Wel had deze patiënt een duidelijke vlokatrofie en steatorroe. Twee patiënten met een versnelde dunne-darmpassage (patiënt nr. 52 en 56) hadden eveneens een verhoogd percentage ongeconjugeerde galzuren 60 minuten na een maaltijd. Patiënt nr. 52 had een snelle dunne-darmpassage van 8 minuten, gemeten met bariumpap, en een intestinale pseudo-obstructie van het colon. Patiënt nr. 56

Fig. 4.11. Serumgalzuurconcentratie (en mediaan) bij patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm.

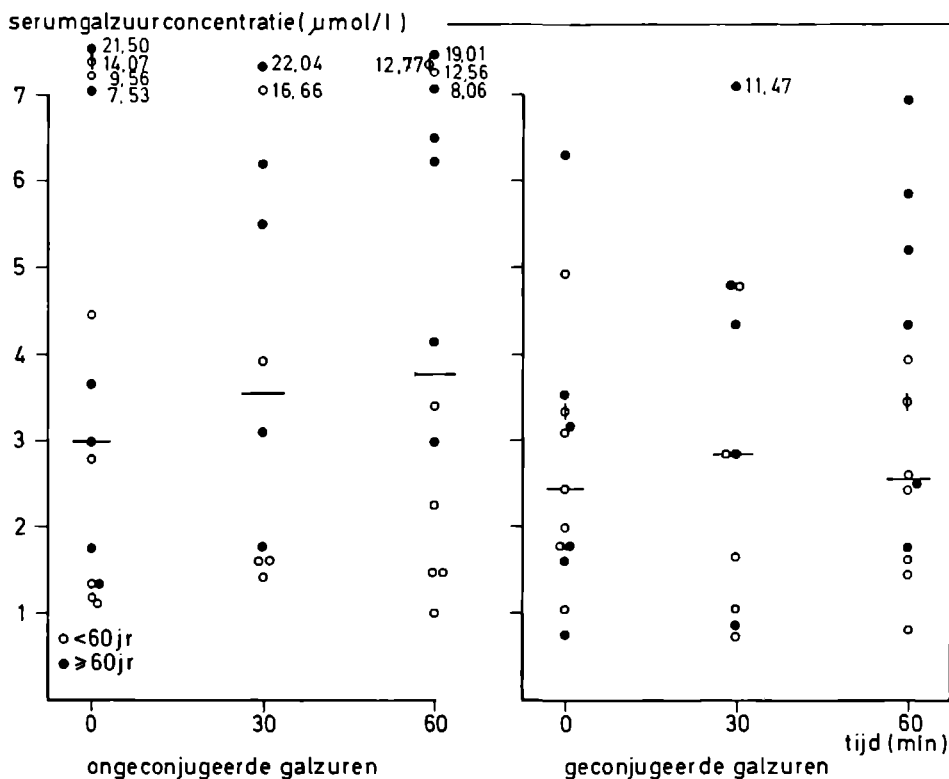
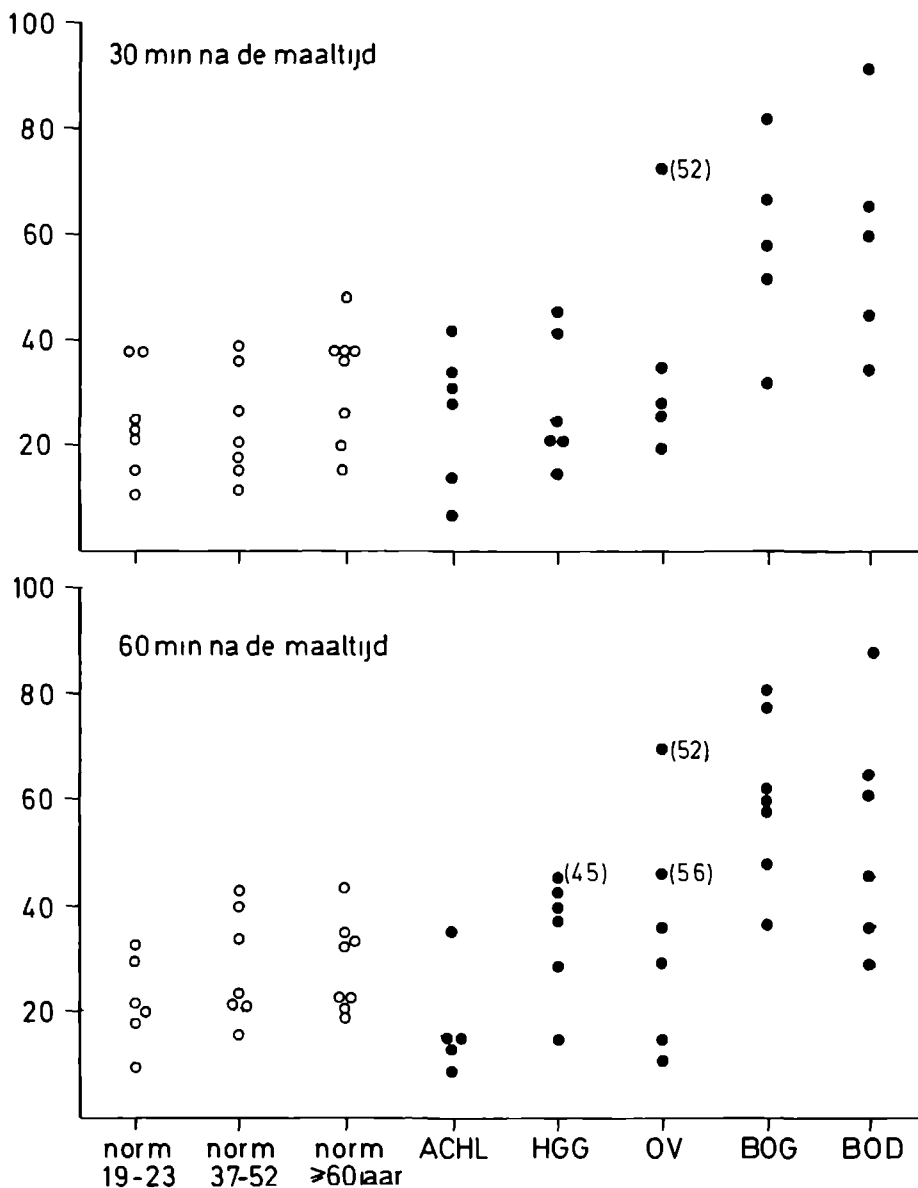


Fig. 4.12. Hoeveelheid ongeconjugeerde galzuren t.o.v. totale hoeveelheid galzuren in het serum.

ongeconjugeerde galzuren (%)



() patiëntnummer

norm. = normale personen

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patiënten

BOG = bacteriële overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriële overgroei in deel van dunne darm

gebruikte teveel laxantia en had tevens een ileocecaalresectie ondergaan.

4.4.2.2. BEPALING VAN GALZUREN IN DUNNE-DARMSAP

In fig. 4.13. zijn de afzonderlijke waarden van de bepaling van geconjugeerde galzuren nuchter, 30 en 60 minuten na een maaltijd bij normalen weergegeven. Omdat het vaak te lang duurde om voldoende dunne-darmvocht distaal in het jejunum te verkrijgen, ontbraken veel waarden en zijn alleen de waarden van proximaal afgenomen dunne-darmvocht afgebeeld. Zoals te verwachten, treedt na een maaltijd bij normale personen een stijging in de concentratie van galzuren op met een maximum 30 minuten na een maaltijd. Er is een te grote spreiding in de waarden om grenzen voor normale waarden aan te geven. Bij normale personen werden nooit ongeconjugeerde galzuren gevonden, behalve bij patient nr. 23, die meer dan 10^8 bacteriën in het jejunumvocht bleek te hebben (*Streptococcus*, *Neisseria* en *Staphylococcus*). Er zijn geen duidelijke verschillen in de concentratie van geconjugeerde galzuren tussen normale personen, personen met achloorhydrie, patienten met hypogammaglobulinemie en de groep patienten met 'overige' aandoeningen. Slechts één patient met een hypogammaglobulinemie (nr. 42) had ongeconjugeerde galzuren, maar ook meer dan 10^8 bacteriën in het jejunumvocht (*E. coli*).

Bij patienten met bacteriële overgroei lijkt er een tendens te bestaan tot een verhoogde concentratie geconjugeerde galzuren in nuchter afgenomen jejunumvocht. De mediaan bij patienten met bacteriële overgroei is 6.60 mmol/l (N=11) en bij normale personen 3.75 (N=17). De spreiding in de waarden (1.36-24.05 mmol/l) bij patienten met bacteriële overgroei is echter te groot om hierover betrouwbare uitspraken te doen.

Ongeconjugeerde galzuren in het dunne-darmvocht werden alleen aangetroffen bij patienten met meer dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumvocht. In tabel 4.13. zijn de galzuurbepalingen in het dunne-darmvocht weergegeven bij alle patienten met ongeconjugeerde galzuren in het jejunumvocht. Bij patienten met bacteriële overgroei in de dunne darm kwamen zeer significant vaker ongeconjugeerde galzuren voor dan bij normale personen en andere patientengroepen tezamen ($p=0,005$; Fisher's exacte toets voor een 2×2 tabel). Met name voor patienten met bacteriële overgroei in de gehele dunne darm was dit verschil zeer significant ($p=0,0003$, Fisher's exacte toets voor een 2×2 tabel). De patienten met alleen afwijkingen distaal in de dunne darm (patient nr. 72 en 75) hadden in het jejunumvocht geen ongeconjugeerde galzuren. Ook bij patient nr. 73, met een intestinale pseudo-obstructie van het jejunum, konden geen ongeconjugeerde galzuren aangetoond worden. Zij had een relatief laag aantal *E. coli*

Tabel 4.13. Bepalingen van galzuren in dunne-darmvocht vóór en na de maaltijd bij alle personen met ongeconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht

nr.	% ongeconjugeerde galzuren				geconjugeerde galzuren		
	P _n	P _m	D _n	D _m	mmol/l		hoogste waarde na de maaltijd mmol/l
23	0,6	0,8	1,2	—	12,02	4,1	7,73
42	18,6	—	45,5	—	15,01	4,33	—
61	0	0	0,5	3,1	6,6	9,35	14,76
62	2,5	3,2	3	3,3	11,12	17,90	12,75
63	8,1	—	52,7	—	2,51	2,26	—
64	1,2	0,9	2,2	1,8	4,79	5,99	15,88
65	0	0	0,4	0,5	24,05	19,47	32,54
66	—	—	—	73,3	—	—	3,28
67	—	—	—	—	—	—	—
71	11	11,8	10	9	10,63	15,12	10,11
72	0	0	0	—	3,62	5,23	8,36
73	0	0	0	0	2,53	1,51	8,41
74	1,8	8,6	63,8	—	13,87	2	5,72
75	0	0	0	—	1,36	2,55	8,77
76	—	—	—	—	—	—	—

P_n = nuchter afgenomen jejunumvocht ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

P_m = na de maaltijd afgenomen jejunumvocht ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

D_n = nuchter afgenomen jejunumvocht ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

D_m = na de maaltijd afgenomen jejunumvocht ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

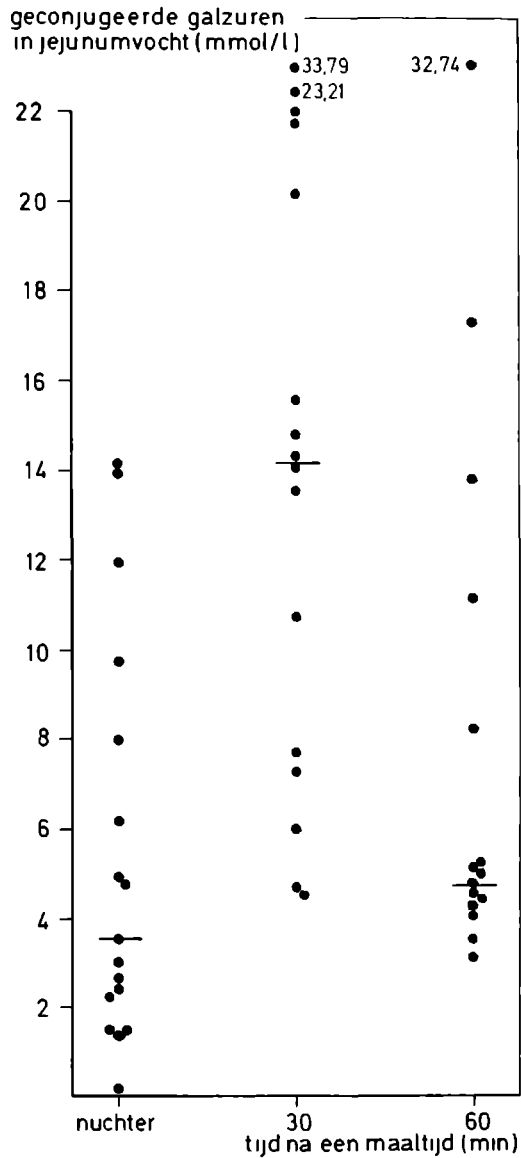
nr. = patiëntnummer

— = niet onderzocht

in het jejunumvocht (10^5 /ml). Bij alle overige patiënten met bacteriële overgroei, bij wie dunne-darmvocht was onderzocht, werden ongeconjugeerde galzuren gevonden. Bij één normale proefpersoon (nr. 23) en bij één patiënt met hypogammaglobulinemie en achloorhydrie (patiënt nr. 42) werden eveneens ongeconjugeerde galzuren in het jejunumvocht gevonden, doch zij hadden ook hoge aantallen bacteriën in het jejunumvocht.

Wanneer ongeconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht werden gevonden, was er ook altijd sprake van een verhoogd percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum, behalve bij één normale proefpersoon (nr. 23) en bij de patiënt met hypogammaglobulinemie en achloorhydrie (patiënt nr. 42). Er blijkt een zeer significante relatie te zijn tussen de aan-

Fig. 4.13. Hoeveelheid geconjugeerde galzuren (en mediaan) in jejunumvocht, afgenomen bij normale personen ± 15 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum.



wezigheid van ongeconjugeerde galzuren in nuchter afgenomen jejunumvocht en een verhoogd percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum 60 minuten na een maaltijd ($p=0,0094$, Fisher's exacte toets voor een 2×2 tabel).

Bij géén van de patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm, uitgezonderd patient nr. 66, werd na de maaltijd een waarde voor de geconjugeerde galzuren gevonden onder de kritische micellaire concentratie (kleiner dan 5 mmol/l).

4.4.3. Bepaling van de H_2 concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van 100 g glucose

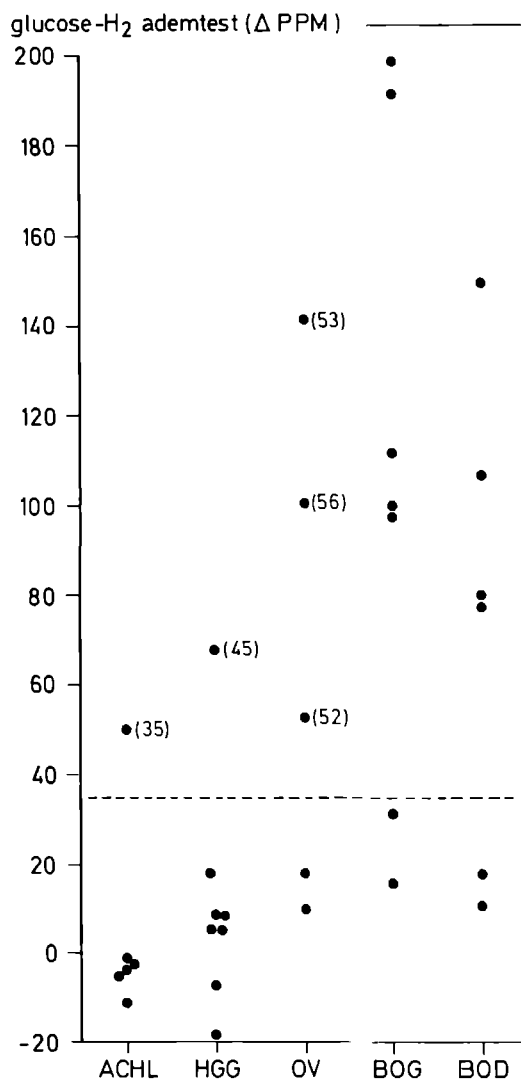
De afzonderlijke waarden bij de personen met achloorhydrie, patienten met hypogammaglobulinemie, de groep 'overige' aandoeningen en bij patienten met bacteriele overgroei zijn weergegeven in fig. 4.14. Eén persoon met achloorhydrie (nr. 35) heeft een duidelijk verhoogde H_2 -concentratie in de uitademingslucht, evenals één patient met hypogammaglobulinemie (nr. 45). Patient nr. 35 had 2×10^7 E coli in het jejunumvocht. Patient nr. 45 had normale aantallen en soorten micro-organismen. Bij drie van de vijf patienten uit de groep 'overige' aandoeningen, bij wie de H_2 -ademtest verricht is, werden duidelijk verhoogde waarden gevonden (patient nr. 52, 53 en 56). Alle drie hadden een versnelde dunne-darmpassage. Bij negen van de dertien (69%) patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm werd een duidelijk verhoogde waarde gevonden. De waarden bij patient nr. 63 en 64 vielen binnen normale grenzen. Bij twee patienten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm werd geen verhoogde waarde gevonden (patient nr. 71 en 76). Bij één oudere normale proefpersoon (nr. 22) met meer dan 10^8 bacterien in het jejunum was de H_2 concentratie in de uitademingslucht toegenomen met meer dan 200 ppm na toediening van glucose.

Er was een significant verschil tussen patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm en de andere patientengroepen tezamen ($p=0,038$; Fisher's exacte toets 2×2 tabel)

4.4.4. Bepaling van de D-xylose excretie in de 5-uurs urine na orale toediening van 25 g D-xylose

In fig. 4.15. zijn de afzonderlijke waarden gevonden bij de verschillende patientengroepen weergegeven. Bij drie personen met achloorhydrie (nr. 31, 32 en 35) was de xylosetest gestoord evenals bij vier patienten met

Fig. 4.14.



() patiëntnummer

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patiënten

BOG = bacteriele overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriele overgroei in deel van dunne darm

hypogammaglobulinemie (patient nr. 41, 42, 43 en 45) en bij de patiente met een bestralingsenteritis (patient nr. 51). De andere patienten met 'overige' aandoeningen hadden allen een normale xylosetest. Bij de patienten met bacteriele overgroei van de gehele dunne darm was de xylosetest gestoord bij vijf van de zeven patienten. Bij patient nr. 63 en 64 was de test normaal. Bij patienten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm was de xylosetest gestoord bij patient nr. 73 en 74. Bij één normale persoon met meer dan 10^8 bacterien in het jejunumvocht (patient nr. 22) werd ook de xylosetest verricht, welke licht gestoord was (4 g/5 uur). De xylosetest was gestoord bij 54% van de patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm. Er werd echter geen significant verschil gevonden tussen patienten met bacteriele overgroei en de andere patientengroepen ($p=0.72$; Fisher's exacte toets 2×2 tabel).

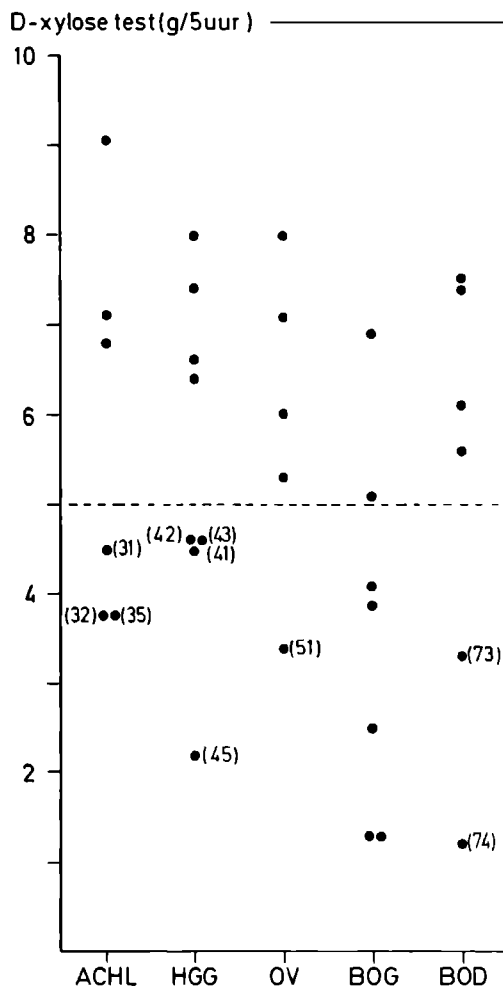
4.4.5. Schilling-test met gelijktijdige toediening van intrinsic factor

In fig. 4.16. zijn de afzonderlijke waarden weergegeven van de uitscheiding van ^{57}Co -vitamine B_{12} in de 48 uren urine bij de verschillende patientengroepen. Bij twee personen met achloorhydrie (nr 31 en 35) was de Schilling-test gestoord ondanks gelijktijdige toediening van intrinsic factor. Bij drie patienten met hypogammaglobulinemie (nr. 42, 44 en 45) was de Schilling-test eveneens gestoord. Van de groep 'overige' patienten had alleen de patient, die een ileocecalresectie had ondergaan en laxantia misbruikte (nr. 56) een licht gestoorde Schilling-test. Bij patient nr. 51 en 54 werd geen Schilling-test verricht. Drie van de zeven patienten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm hadden een gestoorde Schilling-test en vijf van de zes patienten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm. Bij drie van deze patienten met een bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm (patient nr. 72, 74 en 75) was de laatste ileum-lis afwezig of ontstoken als gevolg van de ziekte van Crohn. Alleen patient nr. 71 met een congenitale duodenumstenose had een normale Schilling-test. Bij 62% van de patienten met bacteriele overgroei was de Schilling-test gestoord. Er was echter geen significant verschil tussen de patienten met bacteriele overgroei van de dunne darm en de overige patientengroepen ($p=0.46$; Fisher's exacte toets 2×2 tabel).

4.4.6. De indicanuitscheiding in de 24-uurs urine

In fig. 4.17. zijn de afzonderlijke waarden weergegeven van de indicanuitscheiding in de 24-uurs urine bij de verschillende groepen patienten. Eén persoon met achloorhydrie (nr 35) had een licht verhoogde

Fig. 4.15.



() patiëntnummer

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patiënten

BOG = bacteriële overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriële overgroei in deel van dunne darm

Fig. 4.16.

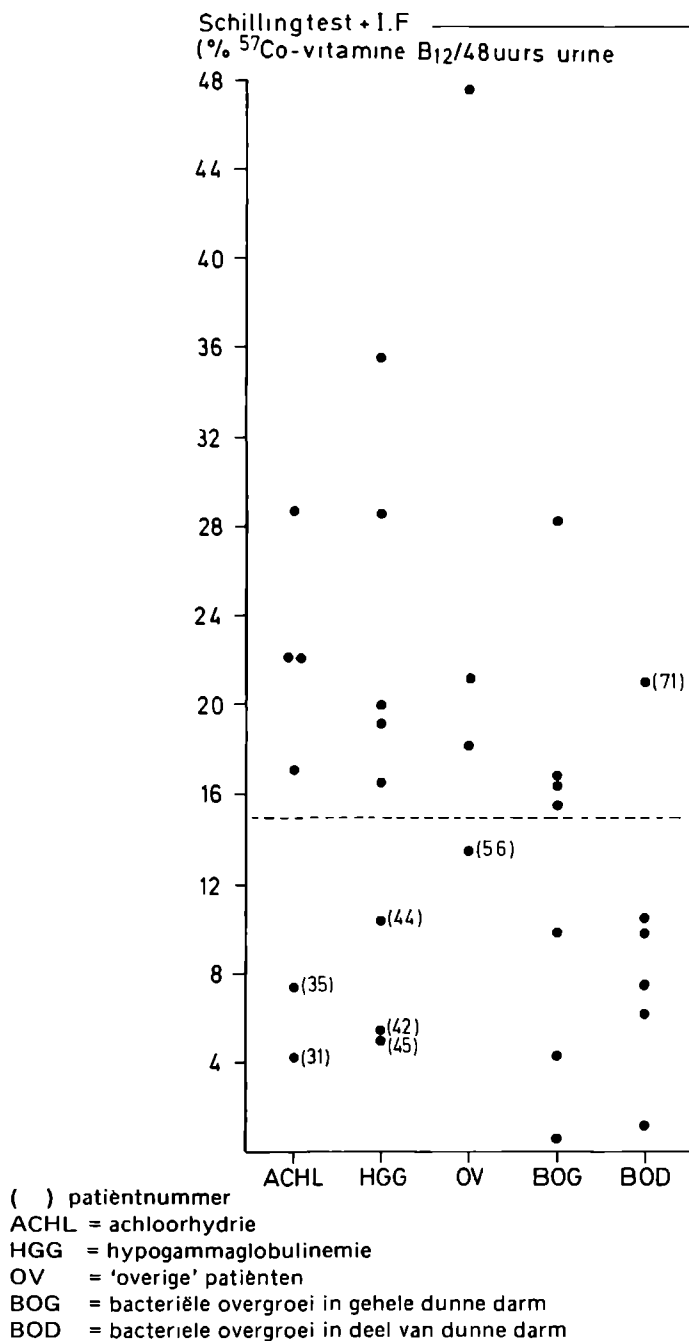
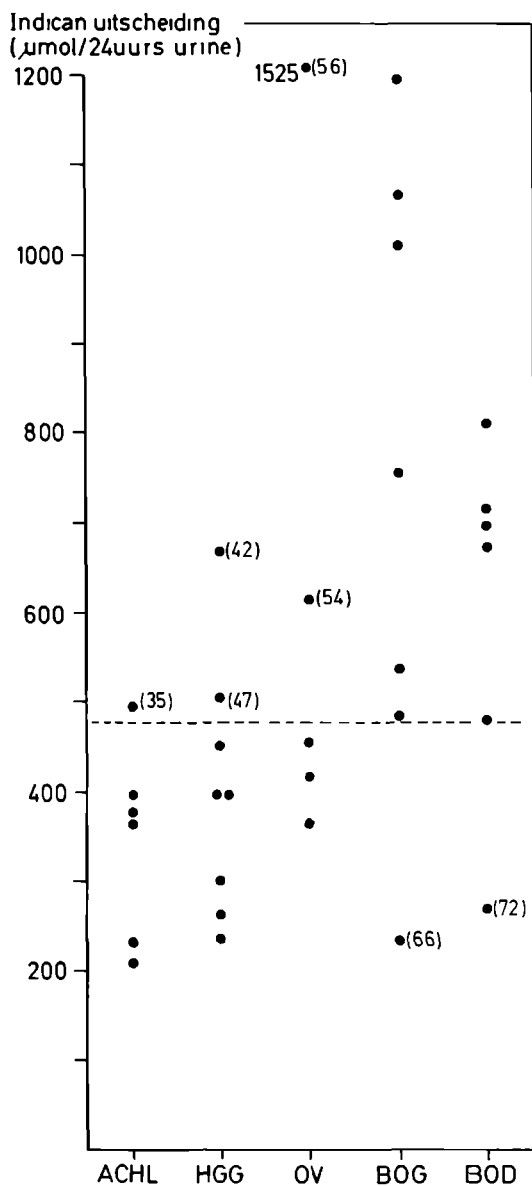


Fig. 4.17.



() patiëntnummer

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patienten

BOG = bacteriele overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriele overgroei in deel van dunne darm

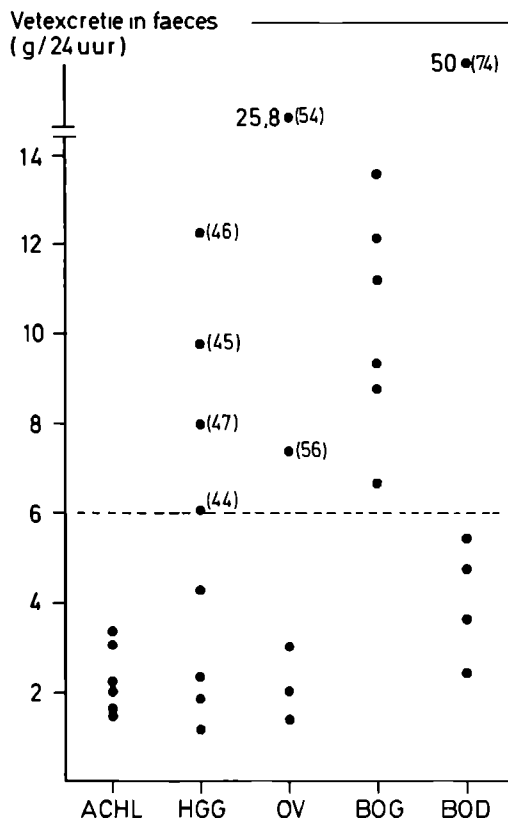
indicanuitscheiding van 495 $\mu\text{mol}/24$ uur. Twee patienten met hypogammaglobulinemie (nr. 42 en 47) hadden eveneens een verhoogde indicanuitscheiding, evenals de patient die misbruik maakte van laxantia en een ileo-coecaalresectie had ondergaan (nr. 56) met een waarde van 1525 $\mu\text{mol}/24$ uur. Een verhoogde indicanuitscheiding werd ook gevonden bij zes van de zeven patienten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm en bij vijf van de zes patienten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm. Alleen patienten nr. 66 en 72 hadden een normale indicanuitscheiding. De indicanuitscheiding was dus bij 85% van de patienten met bacteriele overgroei gestoord. Er werd significant vaker bij patienten met bacteriele overgroei een verhoogde indicanuitscheiding gevonden dan bij de overige patientengroepen ($p=0.0008$; Fisher's exacte toets, 2×2 tabel). Een verhoogde indicanuitscheiding in de 24-uurs urine is evenwel niet specifiek voor bacteriele overgroei. Het komt ook voor bij andere aandoeningen die gepaard gaan met een gestoorde vertering zoals pancreasinsufficiëntie of een gestoorde vertering en resorptie, zoals bij darmspruw.

4.4.7. De vetexcretie in de faeces en de serumconcentraties van de vetoplosbare vitaminen E en D en van cholesterol

In fig. 4.18 zijn de afzonderlijke waarden van de vetexcretie in de 24-uurs faeces van de verschillende patientengroepen weergegeven. Bij géén van de personen met achloorhydrie bestond er een verhoogde vetexcretie. Verhoogde vetexcretie werd gevonden bij vier patienten met hypogammaglobulinemie (nr. 44, 45, 46 en 47), bij één patient met een glutengevoelige spruw (nr. 54) en bij één patient die een ileo-coecaalresectie had ondergaan en laxantia misbruikte (nr. 56). Bij alle patienten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm, bij wie een voldoende aanbod van vet in het voedsel mogelijk was, werd een verhoogde vetexcretie gevonden. Bij slechts één patient met bacteriele overgroei in de dunne darm (nr. 74) werd een *sterk* verhoogde excretie van vet gevonden (50g/dag). Deze patiente had multiële dunne-darmresecties ondergaan. Vergelijking van de patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm met de overige patientengroepen laat zien, dat er alleen een significant verschil is tussen de overige patientengroepen en de patienten met bacteriele overgroei in de *gehele* dunne darm ($p=0.004$; Fisher's exacte toets, 2×2 tabel).

De serumconcentraties van cholesterol en de vetoplosbare vitaminen E en D blijken matige parameters te zijn voor een gestoorde vetexcretie in dit onderzoek. Er waren echter slechts twee patienten met een ernstige steatorroe (patient nr. 54 en 74). De serum cholesterolconcentratie was verlaagd bij 46% en de vitaminen D en E concentratie bij 54% en 54% van de patienten met een gestoorde vetexcretie.

Fig. 4.18.



() patiëntnummer

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

OV = 'overige' patiënten

BOG = bacteriële overgroei in gehele dunne darm

BOD = bacteriële overgroei in deel van dunne darm

4.5. IMMUNOLOGISCH ONDERZOEK

4.5.1. Immunoglobulinen in het serum

Bij géén van de personen met achloorhydrie, met 'overige' aandoeningen of met bacteriële overgroei van de dunne darm werd een verlaagd gehalte van immunoglobulinen in het serum gevonden. De patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie hadden per definitie een verlaagd gehalte aan immunoglobulinen. Hun gegevens zijn vermeld in tabel 3.4.

4.5.2. Immunoglobulinen in dunne-darmvocht

In fig. 4.19., 4.20 en 4.21. zijn de waarden weergegeven van immunoglobulinen in dunne-darmvocht, afgenomen ongeveer 15 en 90 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum, bij normale personen, personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en bacteriële overgroei in de dunne darm.

In tabel 4.14. zijn de patiënten met een hypogammaglobulinemie vergeleken met normale personen en de overige patiëntengroepen. Patiënten met een hypogammaglobulinemie hebben significant geringere hoeveelheden IgA, IgM en IgG in distaal afgenomen jejunumvocht dan de overige patiëntengroepen. Proximaal in het jejunum zijn de verschillen alleen sig-

Tabel 4.14. Vergelijking immunoglobulinen in het jejunumvocht bij normalen en bij personen met een achloorhydrie, bacteriële overgroei in de dunne darm of een hypogammaglobulinemie

immunoglobuline	plaats van afnemen	Wilcoxon-toetsen 2 aan 2*
IgA IgM IgG	± 15 cm voorbij overgang duodenum- jejunum	N ≈ ACHL ≈ B.O.; N ≧ HGG N ≈ ACHL ≈ B.O.; N > HGG N ≈ ACHL ≈ B.O. ≈ HGG
IgA IgM IgG	± 90 cm voorbij overgang duodenum- jejunum	N ≈ ACHL ≈ B.O.; N ≧ HGG N ≈ ACHL ≈ B.O.; N > HGG N ≈ ACHL ≈ B.O.; N > HGG

N = normale personen

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

B.O. = bacteriële overgroei

* ≈ geen verschil $p > 0,10$

> significant verschil $0,01 < p \leq 0,05$

≧ zeer significant verschil $p \leq 0,01$

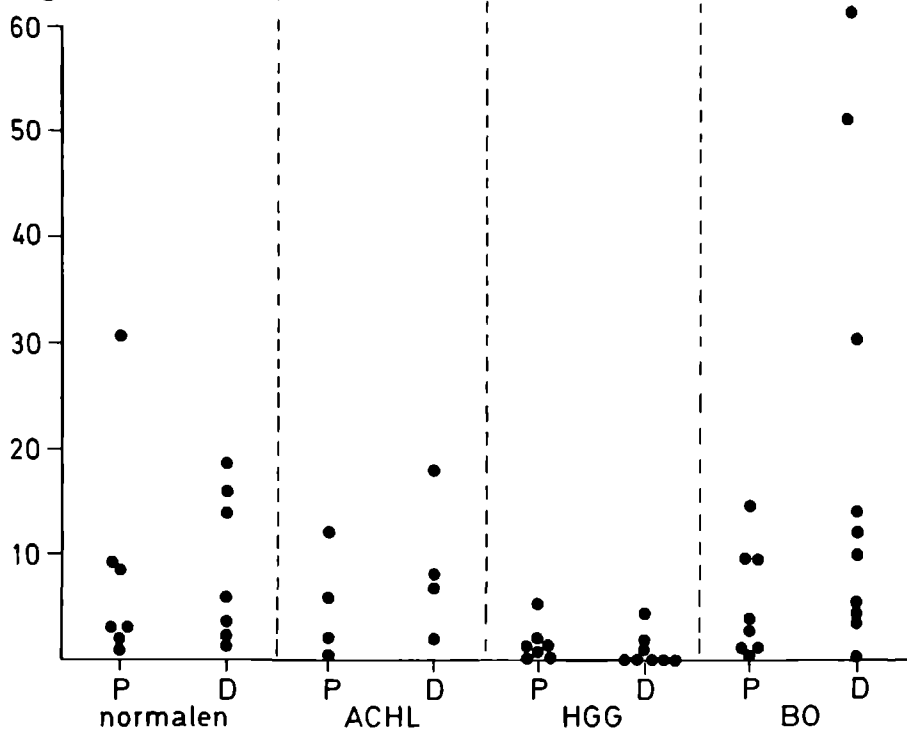
nificant voor IgA en IgM.

4.5.3. Immunologisch onderzoek van dunne-darmbipten

Lang niet alle patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie hebben verschijnselen van malabsorptie door overgroei van bacteriën in de dunne darm. Bij sommige patiënten werden wel immunoglobuline producerende cellen in de dunne-darmwand aangetroffen (§ 2.6.5.2.). Om te beoordelen of er een relatie is tussen aantal en soorten bacteriën in het jejunumvocht van patiënten met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie en immunoglobuline producerende cellen in de dunne-darmwand, werd bij deze groep patiënten naast bacteriologisch onderzoek ook immunohistochemisch en histologisch onderzoek van jeju-

Fig. 4.19.

IgM bepalingen in jejunumvocht
(mg/dl)



ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

BO = bacteriële overgroei

P = ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

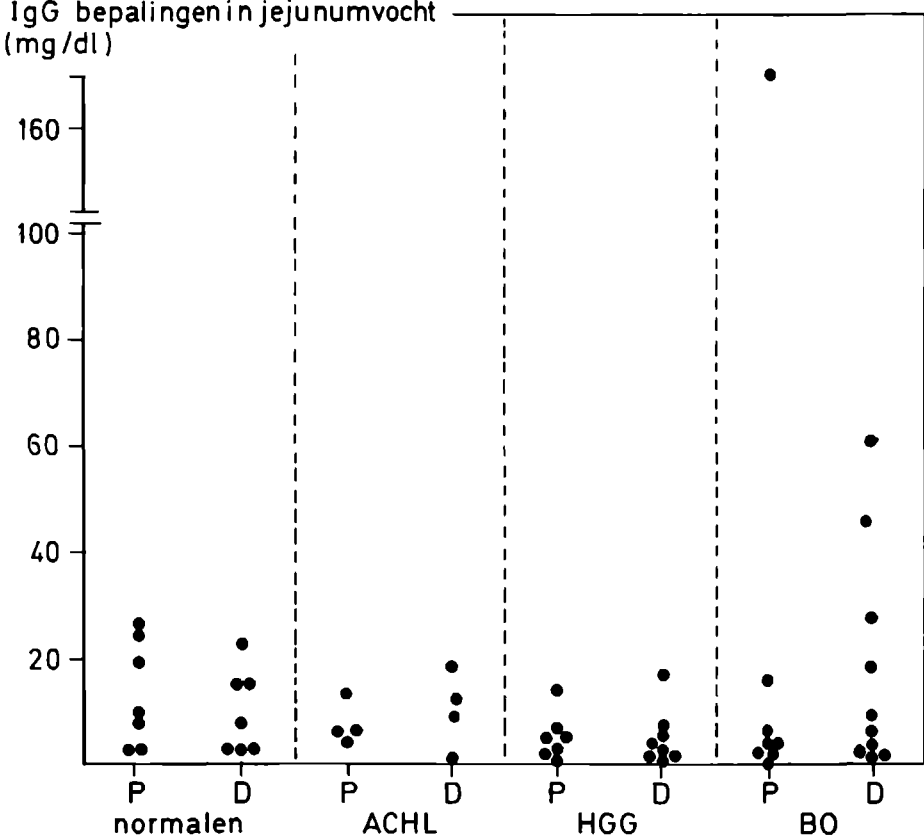
D = ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

numbiopten verricht. In tabel 4.15. worden de resultaten vermeld. Er werden bij de patiënten met hypogammaglobulinemie geen IgA of IgM producerende cellen aangetroffen, behalve bij één patiënt (nr. 48), bij wie het aantal wel sterk verminderd was. Bij drie patiënten werden IgG producerende cellen aangetroffen. Bij patiënt nr. 48 waren deze cellen voornamelijk gerangschikt in en rond de follikels. Deze drie patiënten hadden ook de hoogste waarden voor IgG in het serum.

Wanneer immunoglobuline producerende cellen aanwezig waren in de biopten, werden ook kappa- en lambda-ketens aangetoond in een normale verhouding. Er waren dus geen aanwijzingen voor het ontbreken van kappa-ketens in IgG en IgM zoals beschreven door Zegers e.a.³³⁸ bij een patiënt met IgA-deficiëntie.

Fig. 4.20.

IgG bepalingen in jejunumvocht
(mg/dl)



ACHL = achloorhydrie

P = ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

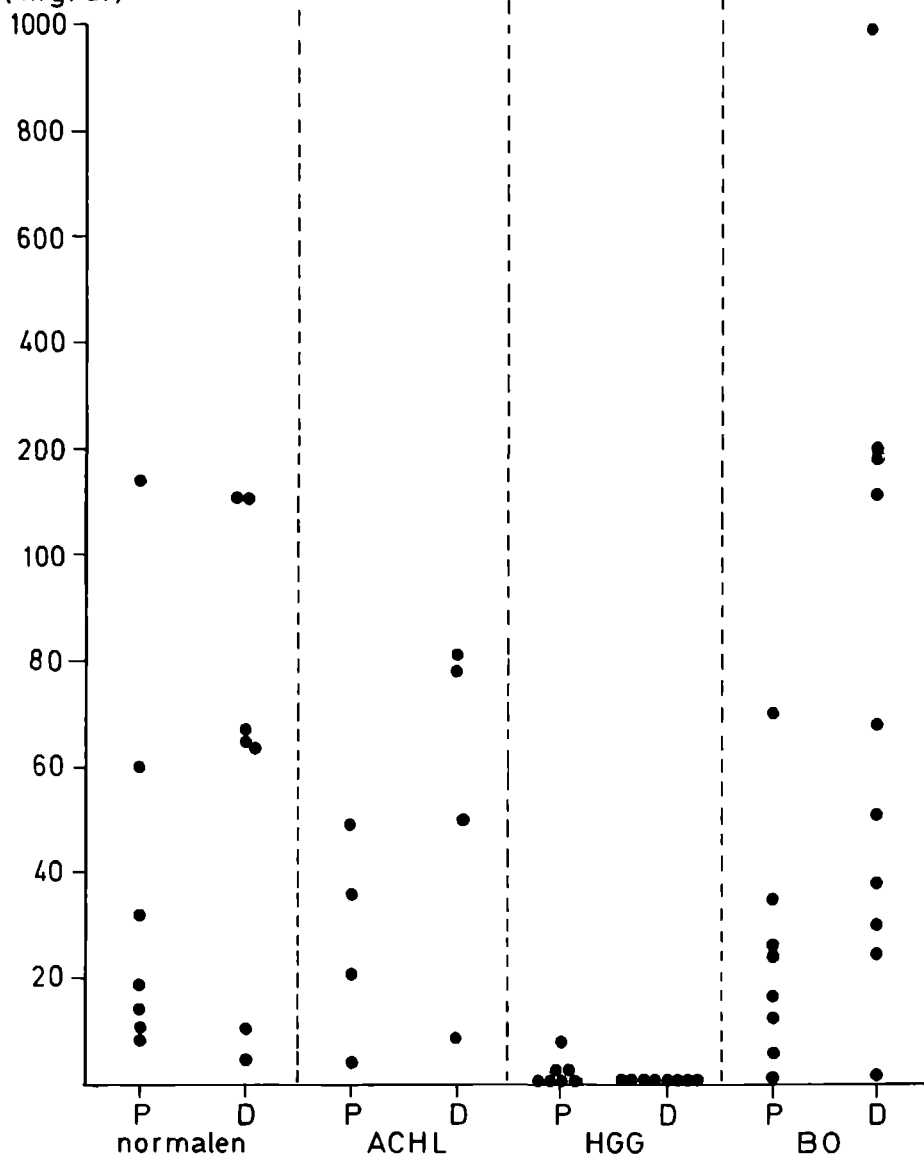
HGG = hypogammaglobulinemie

D = ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

BO = bacteriële overgroei

Fig. 4.21.

IgA bepalingen in jejunumvocht
(mg/dl)



ACHL = achloorhydrie

P = ± 15 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

HGG = hypogammaglobulinemie

D = ± 90 cm voorbij overgang duodenum-jejunum

BO = bacteriële overgroei

Tabel 4.15. Immunohistochemisch en histologisch onderzoek van dunne-darmbiopten bij patiënten met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie

patiënt- nummer	histologie		immunohistochemie				
	plasma- cellen	overige afwijkingen	IgA	IgG	IgM	Kappa	Lambda
41	—	—	—	—	—	—	—
42	n v	n v	n v	n v	n v	n v	n v
43	↓↓	—	—	N/↓	—	↓	↓
44	—	—	—	—	—	—	—
45	—	subtotale vlokatrofie	—	—	—	—	—
46	↓↓	partiële vlokatrofie	—	↓↓	—	↓↓	↓↓
47	—	—	—	—	—	—	—
48	—	—	↓↓	N/↓	↓↓	↓	↓

n v = niet verricht

— = niet aanwezig

N = normaal aantal immunoglobuline-producerende cellen

↓ = licht verlaagd aantal immunoglobuline-producerende cellen

↓↓ = sterk verlaagd aantal immunoglobuline-producerende cellen

Bij drie patiënten (nr 41, 44 en 45) bij wie in het geheel geen immunoglobuline producerende cellen werden aangetroffen, werden zeker geen verhoogde bacterie-aantallen gevonden in het jejunumvocht. Er lijkt dan ook geen duidelijke relatie te bestaan tussen de aantallen immunoglobulinen producerende cellen in jejunumbiopten en de bacterietellingen in jejunumvocht.

Bij twee patiënten (patient nr 42 en 43) werd *E coli* aangetroffen in het jejunumvocht. Een van hen (patient nr. 42) had tevens een achloorhydrie. Bij de achttien normale personen werd deze bacteriesoort nooit gevonden in het jejunum. Gezien het aantal onderzochte patiënten is geen uitspraak te doen over de relatie tussen aantallen immunoglobuline producerende cellen en soorten bacteriën in het jejunumvocht.

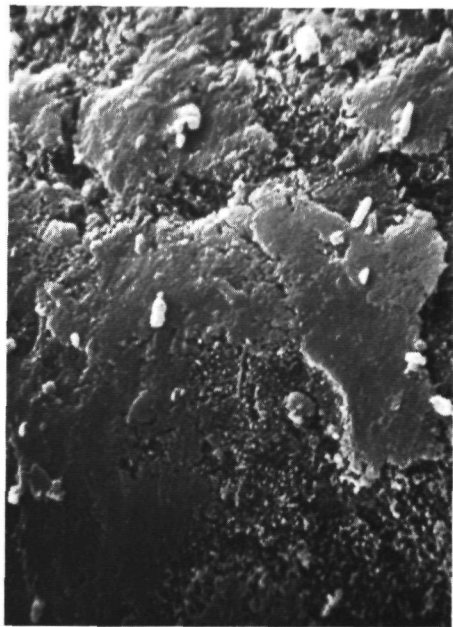
4.6. ONDERZOEK NAAR DE RELATIE VAN MICRO-ORGANISMEN MET HET DUNNE-DARMEPITHEEL

4.6.1. Resultaten van scanning-electronenmicroscopisch onderzoek van dunne-darmbiopten

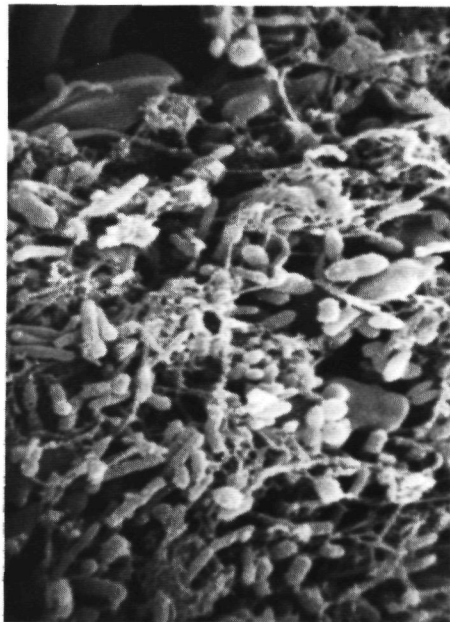
Bacteriën hebben een grote invloed op de morfologie van de dunne darm (§ 2 3 2). In § 2 1 3 4 is beschreven, dat bacteriën een nauwe relatie aan



Giardia lamblia bij een patiënt met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie.
vergroting: 5000 x



Enkele bacteriën op de mucuslaag van het
jejunum vergroting: 2500 x



Bacteriën in de mucuslaag van het ileum.
vergroting: 5000 x

kunnen gaan met de mucus cq. epitheellaag van de dunne darm. Deze bacteriën zouden zich in hoge aantallen in de dunne darm kunnen handhaven. In § 2.5.1. is aangegeven, dat bacteriele overgroei kan leiden tot beschadiging van vorm en functie van de mucosa. Bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie komt niet zelden vlokatrofie voor (§ 2.6.5.2.). Bij deze patiënten is onder andere sprake van een sterk verminderde productie van secretair IgA. Bedekt door dit immunoglobuline zouden micro-organismen veel moeilijker in contact kunnen komen met het darmepitheel, wat wel bekend staat als immuunexclusie. Men zou kunnen verwachten, dat juist bij deze groep patiënten een nauwe relatie kan ontstaan tussen de micro-organismen en het dunne-darmepitheel. Bij acht patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm en bij zeven patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie werd scanning-electronenmicroscopisch onderzoek verricht van dunne-darmbipten. Deze gegevens zijn samengevat in tabel 4.16

Bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm werd geen vlokatrofie gevonden in tegenstelling tot twee patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie (nr. 45 en 46). Bij één van de patiënten met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie werden bacteriën aangetroffen, die zich hadden gehecht aan het dunne-darmepitheel, noch werden bacteriën aangetroffen in de mucuslaag. Wel werd bij één patient (nr. 46) *Giardia lamblia* aangetroffen op het epitheel. Bij de patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm werden in de bipten van het ileum wel bacteriën aangetroffen in de mucuslaag, doch niet in nauwe relatie met het epitheel. Slechts sporadisch werden in een duodenum- en een jejunumbiopt enkele bacteriën aangetroffen in de mucuslaag, doch niet in nauwe relatie met het epitheel. Bij de bipten van twee patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm (nr. 67 en 76) werd de kritische-punt-droogmethode vergeleken met de vriesdroogmethode zoals beschreven door Bayliss e.a.³³¹, die een betere conservering van de mucuslaag zou geven. De osmiumdamp-vriesdroogmethode gaf wel een beter behoud van de slijmlaag, maar leverde geen andere resultaten op dan de kritische-punt-droogmethode.

4.6.2. Morfometrisch onderzoek van dunne-darmbipten

De resultaten van morfometrisch onderzoek van de afzonderlijke dunne-darmbipten bij normale personen en patientengroepen zijn weergegeven in fig. 4.22. De bipten werden door één onderzoeker beoordeeld. Van veertien van de vijftien normale personen konden twee bipten afzonderlijk beoordeeld worden. Van de patiënten konden één tot vier bipten

Tabel 4.16. Scanning-electronen-microscopie van dunne-darmbiopten

bacteriële overgroei	plaats van afnemen	vlokatrofie	bacteriën aan	
			epitheel	mucus
62 ¹⁾	jejunum	—	—	—
64	duodenum	—	—	+
67	ileum	—	—	+
71	duodenum	—	—	—
72	ileum	—	—	+
73	jejunum	—	—	+
75	ileum	—	—	+
76	jejunum	—	—	—
hypogamma- globulinemie				
41 ¹⁾	jejunum	—	—	—
42	jejunum	—	—	—
43	jejunum	—	—	—
44	jejunum	—	—	—
45	jejunum	+	—	—
46	jejunum	±	—	—
48	jejunum	—	—	— (lamblia ☉)

1) patiëntnummer

+ = aanwezig

± = partiële vlakatrofie

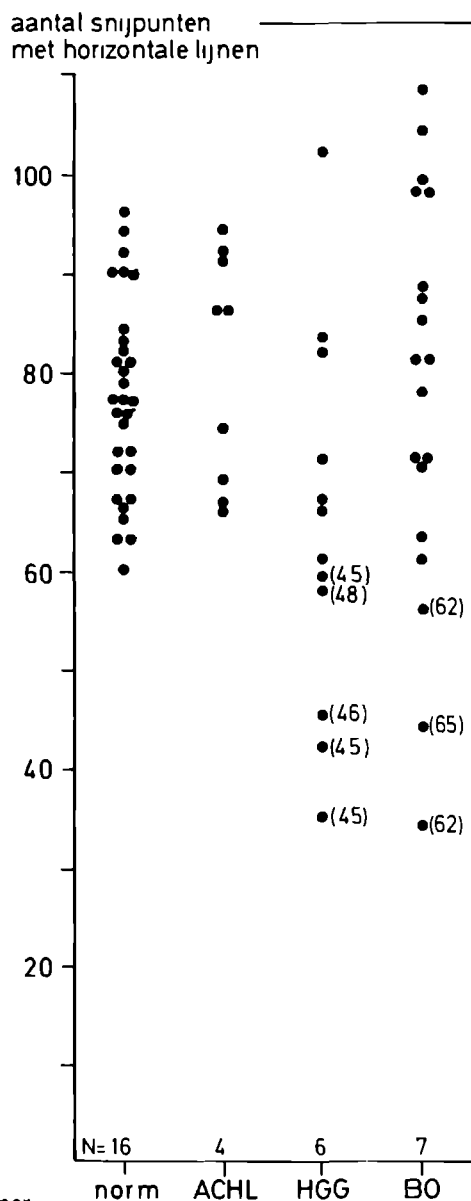
Tabel 4.17. Eiwitverlies via de darmwand bij patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm

patiëntnummer	eiwitverlies ¹⁾ ml/24 uur
61	34
62	75 ²⁾
63	50 ²⁾
64	42
65	20 ²⁾
66	9
74	57

1) normaal < 30 ml/24 uur

2) meting eiwitverlies tijdens een eerdere periode met het syndroom van bacteriële overgroei

Fig. 4.22. Morfometrisch onderzoek dunne-darmbiopten.



() patientnummer

N = aantal onderzochte personen. Per persoon kunnen meerdere biopten onderzocht zijn (zie tekst).

norm. = normale personen

ACHL = achloorhydrie

HGG = hypogammaglobulinemie

BO = bacteriele overgroei

afzonderlijk beoordeeld worden. Bij twee patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm (patient nr. 62 en 65) hadden respectievelijk twee van de vier en één van de drie bipten minder snijpunten met de horizontale lijnen dan bij normale personen werd gevonden, hetgeen dus wijst op meer plumpe en korte vlokken.

Van drie patiënten met een hypogammaglobulinemie (nr. 45, 46 en 48) waren respectievelijk drie van de drie, één van de twee en het enige biopt afwijkend. Bij géén van deze drie patiënten met hypogammaglobulinemie werden hoge aantallen bacteriën in het jejunumvocht gevonden. Van patient nr. 42 werd helaas geen biopt verkregen. Bipten van hem uit 1971, 1979 en 1980 lieten enige vlakatrofie zien en de telling van het aantal snijpunten met de horizontale lijnen varieerde van 41 tot 58, wat verlaagd is.

Patiënten nr. 45 en 46 hadden een verhoogde vetexcretie en patient nr. 46 en 48 hadden *Giardia lamblia* in het jejunumvocht. Blijkbaar zijn er bij patiënten met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie ook nog andere oorzaken voor vlakatrofie dan bacteriele overgroei.

4.6.3. Eiwitverlies via de darmwand bij bacteriele overgroei

Bij vier patiënten werd tijdens het onderzoek een eiwitlek via de darmwand bepaald. Bij drie van hen werd tevens een licht verhoogd eiwitverlies gevonden, evenals bij twee van de drie patiënten bij wie eiwitverlies via de darmwand was gemeten tijdens een eerdere periode (tabel 4.17). Hoge aantallen bacteriën in de dunne darm hoeven blijkbaar niet gepaard te gaan met een ernstig eiwitverlies via de dunne-darmwand, zoals beschreven in § 2.5.1. Bovendien zal de aandoening, die aanleiding gegeven heeft tot het syndroom van bacteriele overgroei zelf verantwoordelijk kunnen zijn voor een beschadiging van de dunne-darmmucosa zoals bijvoorbeeld bij de ziekte van Crohn (patient nr. 74).

Er was geen goede relatie tussen het eiwitverlies via de dunne-darmwand en de mate van hypoalbuminemie (tabel 3.4. en 3.5). Hypoalbuminemie kan verschillende oorzaken hebben, zoals in § 2.5.3 is beschreven.

Hoofdstuk 5

Discussie en conclusies

5.1. INLEIDING

Het syndroom van bacteriele overgroei lijkt betrekkelijk zeldzaam te zijn. De 18 auteurs genoemd in tabel 2.12. en 2.13. beschrijven series van gemiddeld tien patienten. Er zijn vaak verschillende aandoeningen, die aanleiding hebben gegeven tot het syndroom van bacteriele overgroei binnen deze groepen patienten. Voordat de methoden om het syndroom van bacteriele overgroei op te sporen besproken worden, is het dan ook van belang dit syndroom nader te definiëren.

Uitgesloten worden acute infecties door bijv. bepaalde *E.coli*-stammen of *Vibrio cholera*, waarbij tijdelijk te hoge aantallen bacteriën in de dunne darm voor kunnen komen, wat gepaard kan gaan met malabsorptie.³⁴⁰

In § 2.4.1. is al ingegaan op het gebrek aan eenstemmigheid over de definitie van het syndroom van bacteriele overgroei. Wel zijn de auteurs het erover eens, dat er sprake is van verhoogde aantallen bacteriën in de dunne darm, doch minder duidelijk is aan welke aantallen bacteriën dan gedacht moet worden (tabel 2.4.). Hierop zal in § 5.2. nader worden ingegaan.

Het lijkt eveneens van belang om bij het definiëren van het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm de soorten bacteriën te betrekken, omdat bepaalde bacteriën in relatief lage aantallen (10^4 - 10^7 /ml dunne-darmvocht) toch aanleiding kunnen geven tot malabsorptie.^{14,61,177,180} De aantallen bacteriën in de dunne darm nemen distaalwaarts toe en de samenstelling van de bacteriele flora verandert (§ 2.2.2. en 2.2.3.). Het is daarom van belang precies te weten, waar het dunne-darmvocht afgenomen is en welke aantallen en soorten bacteriën bij normale personen in dat gebied voorkomen.

Een ander kenmerk van het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm is de gestoorde resorptie. In tabel 5.1. zijn de gegevens uit § 2.7. nog eens samengevat aangaande de gemiddelde frequentie, waarin

Tabel 5.1. Literatuurgegevens over malabsorptie bij het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm.

Beschreven in	Het voorkomen van malabsorptie bij patiënten met bacteriele overgroei
§	gemiddeld
2.7.4. Glucose	71%
2.7.6. Xylose	75%
2.7.8. Indican	77%
2.7.9. Vet	71%
2.7.7 Vitamine B ₁₂	65%

binnen de onderzochte groepen patiënten malabsorptie van enkele voedingsstoffen optreedt. Regelmatig is de vetexcretie in de faeces nagegaan. Veel minder vaak is bij dezelfde patiënten gelijktijdig de excretie van vet, de resorptie van vitamine B₁₂ en xylose of de uitscheiding van indican in de urine onderzocht. Malabsorptie van koolhydraten, eiwitten, vetten en vitaminen komen lang niet altijd gelijktijdig voor bij het syndroom van bacteriele overgroei (tabel 5.2.). Bij sommige aandoeningen zoals gluten-gevoelige spruw of de ziekte van Crohn is de malabsorptie meestal niet alleen het gevolg van bacteriele overgroei, maar ook van de ziekte zelf.

Hoewel het aantrekkelijk is om bij de definitie van het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm de reactie op antibiotica te betrekken, zal het resultaat afhangen van de samenstelling van de bacteriele flora in de dunne darm en van het voorgeschreven antibioticum. Niet alle auteurs^{59,69,72} vinden verbetering van het syndroom na toediening van antibiotica.

Het syndroom van bacteriele overgroei wordt in dit onderzoek op grond van bovenstaande overwegingen als volgt gedefinieerd.

Het is een stoornis, die gepaard gaat met malabsorptie van vetten en/of vitamine B₁₂ en/of koolhydraten en/of eiwitten als gevolg van de aanwezigheid van één of meer bacteriesoorten in hoeveelheden hoger dan bij normalen worden gevonden op overeenkomstige plaatsen in de dunne darm.

In de volgende paragrafen zullen de hoofdlijnen van het onderzoek besproken worden.

5.2. RESULTATEN VAN BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK

Wanneer de in dit onderzoek toegepaste methoden voor afnemen en transport van dunne-darmvocht met die genoemd in de literatuur (§ 3.2.1.1., § 2.7.2.1. en tabel 2.10.) worden vergeleken, dan is hieraan ruimschoots aan-

dacht besteed. De radio-opake afnameslangetjes maakten een goede localisatie mogelijk, een agarplug in het distale deel voorkwam besmetting van het inwendige deel van het slangetje²⁸² en vulling van het slangensysteem met zuurstofvrije stikstof zorgde voor strikt anaerobe omstandigheden en voorkwam

Tabel 5.2. Resultaten van onderzoek naar malabsorptie bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm

Auteur	aantal patiënten**	vet-excretie*	Schillingtest + I F *	D-xylose-excretie*	Indican-excretie*
Tabaqchali e.a. ⁹¹ 1966	10	7	—	—	—
Goldstein e.a. ⁸⁹ 1969	7	3	—	—	—
Hamilton J.D. e.a. ¹⁴ 1970	9	5	6	—	5
Sherr e.a. ⁶⁴ 1971	3	3	—	3	—
Farrar e.a. ⁷² 1972	7	4	—	—	—
Parkin e.a. ⁹² 1972	11	3	—	—	—
Northfield e.a. ¹⁹⁴ 1973	15	10	10 (14)	—	10 (13)
Yap e.a. ¹⁹³ 1974	11	—	10 (10)	—	9
Aarbakke e.a. ²¹⁸ 1976	7	2	7	—	7
Farivar e.a. ⁶⁹ 1979	12	12	11	—	—
King e.a. ⁶¹ 1979	19	14	8	14	—
Schuffler e.a. ¹⁸⁰ 1981	14	13	8	—	—

() aantal onderzochte patiënten

* aantal patiënten met een gestoorde resorptie

** totaal aantal onderzochte patiënten

— niet verricht

verduunning van de dunne-darminhoud, zoals bij gebruik van bijv. fysiologisch zout. Versleping van micro-organismen aan de buitenzijde van het slangensysteem kan niet voorkomen worden. Het jejunumvocht is afgenomen op twee plaatsen, 75 cm van elkaar gelegen, door twee aparte slangetjes, zodat het effect van de plaats van afname van jejunumvocht op de resultaten van het onderzoek beoordeeld kon worden. Bij de betrekkelijk lage aantallen micro-organismen in het jejunumvocht van normale personen werd geen duidelijk verschil gevonden tussen proximaal en distaal afgenomen jejunumvocht doch wel een bijna significant verschil bij patiënten met hogere aantallen bacteriën, zoals in de groep personen met achloorhydrie en een significant verschil bij patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm. Dit verschil is moeilijk te verklaren door besmetting tijdens het inbrengen van de slang. Door alleen nuchter afgenomen jejunumvocht te onderzoeken is voorkomen, dat de bacterietellingen beïnvloed werden door grote aantallen micro-organismen in het voedsel. Bij het verdunnen van het jejunumvocht en kweken van de micro-organismen is gebruik gemaakt van media, die zo rijk mogelijk waren aan voedingsstoffen, zodat geen selectie van bacteriën optrad. Een nadeel hiervan is, dat bacteriën die in lagere aantallen voorkomen overwoekerd kunnen worden. De verschijnselen van malabsorptie zullen echter goeddeels bepaald worden door bacteriën, die in de hoogste aantallen voorkomen en het snelst delen.

Steriel jejunumvocht werd bij géén van de onderzochte personen gevonden. Volgens literatuurgegevens is het jejunumvocht bij 15-68% van de normale personen steriel (tabel 2.2). Omdat genoemde auteurs onvoldoende voorzorgsmaatregelen hadden genomen om besmetting tijdens opvoeren van het afnameslangetje te voorkomen, kan dit verschil niet door de afnametechniek verklaard worden. Door de gebruikte verdunningstechniek konden echter soms geen aantallen minder dan 100 of 10 bacteriën/ml vocht geteld worden, zodat het begrip steriel bij deze auteurs niet geheel juist hoeft te zijn. Het verdunningsmedium en de kweektechnieken in dit onderzoek zijn er waarschijnlijk verantwoordelijk voor geweest, dat bij alle onderzochte personen bacteriën in het jejunumvocht werden aangetroffen.

Bij normale personen jonger dan 60 jaar werden niet meer dan 5×10^6 micro-organismen/ml jejunumvocht aangetroffen. Bij géén van deze personen kwamen bacteriesoorten voor, die afzonderlijk een telling van meer dan 10^6 /ml jejunumvocht hadden. Dit komt overeen met de gegevens van Kalser e.a.¹⁵ en Hamilton J.D. e.a.¹⁴ doch is duidelijk hoger dan de gegevens van Gorbach e.a.¹² en Drasar e.a.¹³. Recent vonden Bjorneklett e.a.³⁴¹ bij vier van de twaalf onderzochte normale personen 10^7 of meer micro-organismen/ml jejunumvocht. Géén van deze auteurs onderzocht overigens normale personen ouder dan 60 jaar. In dit onderzoek werden

bij twee van de vijf normale personen ouder dan 60 jaar (respectievelijk 69 en 72 jaar) meer dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumvocht gevonden zowel proximaal als distaal. Hoge aantallen bacterien in jejunumvocht bij oudere personen zonder anatomische afwijkingen in de dunne darm zijn recent ook beschreven door McEvoy e.a.³¹⁶ Hoewel er geen significante verschillen in aantallen micro-organismen in het jejunumvocht werden gevonden tussen de leeftijdsgroepen, moet er rekening mee gehouden worden, dat bij oudere, zich gezond voelende, personen hoge aantallen bacterien in de dunne darm kunnen voorkomen.

Op grond van de gegevens bij de achttien onderzochte normale personen kan de waarschuwingsgrens gesteld worden op 10^7 micro-organismen/ml jejunumvocht. Het aantal onderzochte personen is te klein om een betrouwbare uitspraak te doen over de buitengrens van het 95% punt van de verdeling. Het is dan ook verwonderlijk, dat vele auteurs een criterium voor bacteriele overgroei in de dunne darm geven op grond van onderzoek bij een beperkt aantal normale personen (dertien of minder^{14,69,86,125}), of zelfs helemaal geen onderzoek deden bij normale personen.^{11,71,75,79,131}

Patienten bij wie de dunne darm over vrijwel de gehele lengte rontgenologisch afwijkend was, hadden in het jejunum significant meer bacterien dan normalen en de overige patientengroepen. Aangezien distaalwaarts het aantal bacterien in de dunne darm bij normalen toeneemt, is het waarschijnlijk, dat ook in het ileum bij deze patienten sprake was van bacteriele overgroei. Alle patienten, bij wie op rontgenologische of klinische gronden de diagnose bacteriele overgroei in de dunne darm vermoed werd, hadden een telling van meer dan 10^8 bacterien/ml dunne-darmvocht, behalve patient nr. 73 met een hoogste telling van 10^5 /ml jejunumvocht. Bij de twee patienten (nr. 72 en 75), bij wie de dunne darm alleen distaal afwijkend was, werden in het ileumvocht, dat door directe punctie tijdens een laparotomie verkregen was, minstens tienmaal hogere aantallen bacterien gevonden dan uit de literatuur bekend is bij normale personen. Bij deze patienten kon de diagnose bacteriele overgroei in de dunne darm dus niet gesteld worden op grond van kweken van het jejunumvocht. Patient met bacteriele overgroei proximaal in de dunne darm (nr. 71, 73 en 76) en met rontgenologisch normale distale dunne-darmlussen zouden bacteriele overgroei in de hele dunne darm kunnen hebben. Aangezien deze patienten echter geen verhoogde vetexcretie hadden in tegenstelling tot de patienten met een dunne darm, die vrijwel over de gehele lengte rontgenologisch afwijkend was, is deze veronderstelling minder waarschijnlijk.

Personen met achloorhydrie hebben significant minder bacterien in de dunne darm dan patienten met bacteriele overgroei van de gehele dunne darm, doch significant meer dan normale personen en patienten met een

hypogammaglobulinemie. Er zijn geen duidelijke verschillen gevonden tussen patiënten met hypogammaglobulinemie, patiënten met 'overige' darm-aandoeningen en normale personen. Personen met achloorhydrie hadden proximaal in het jejunum gewoonlijk een telling minder dan 10^7 micro-organismen/ml en in distaal afgenomen jejunumvocht gewoonlijk een telling minder dan 10^8 micro-organismen/ml. Dit komt overeen met de literatuurgegevens (§ 2.4.3.4.). Patiënten met een hypogammaglobulinemie hadden gewoonlijk minder dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumsap behalve één patiënt, die tevens een achloorhydrie had (nr. 42). Anderen vonden gewoonlijk ook minder dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumvocht, doch vergelijking is niet goed mogelijk, omdat lang niet altijd het vermogen tot zuurproductie van de patiënten vermeld is.

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de aantallen bacteriën, die zowel onder aërobe als onder strikt anaërobe omstandigheden groeiden. Dit kan goeddeels verklaard worden met de omstandigheid, dat aëroob groeiende bacteriën gewoonlijk ook onder strikt anaërobe omstandigheden kunnen groeien (zgn. facultatief anaërobe bacteriën). Toch werden ook regelmatig strikt anaërobe bacteriën gevonden in het jejunumvocht bij normale personen. Bij normale personen jonger dan 60 jaar werden hoogstens 10^6 strikt anaërobe bacteriën/ml jejunumvocht gevonden, wat ongeveer een factor 10 hoger is dan de literatuur aangeeft (fig. 2.1.). Waarschijnlijk zijn deze verschillen toe te schrijven aan een betere anaërobe kweektechniek. Bij patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm kwamen ook hoge aantallen strikt anaërobe bacteriën voor, doch gewoonlijk niet hoger dan de facultatief aëroob groeiende bacteriën. Bij drie patiënten, bij wie ileumvocht was afgenomen (nr. 72, 74 en 75) en bij één patiënt met een subileus (nr. 67), werden wel aanzienlijk meer strikt anaërobe bacteriën gevonden. Dit pleit ook voor een goede anaërobe afname- en kweektechniek.

Karakterisering van de strikt anaërobe bacteriën door een Gram- en sporenkleuring liet geen duidelijke verschillen zien tussen patiëntengroepen en normale personen. Determinering van de gekweekte strikt anaërobe bacteriestammen met behulp van het API 20 A systeem leverde onbetrouwbare resultaten op, omdat het verdunningsmedium voor sommige bacteriestammen toxisch bleek te zijn en strikt anaërobe bacteriën soms te langzaam groeien om binnen de voorgeschreven 48 uur al biochemische reacties te kunnen aflezen. Bij normale personen kwamen streptococci het meest frequent voor. Lactobacilli, staphylococci en Neisseria kwamen sporadisch voor en E.coli ontbrak geheel. Een enkele maal werden andere Enterobacteriaceae aangetroffen. Strikt anaërobe bacteriesoorten werden ook bij normale personen aangetroffen, zoals ook in de literatuur is aange-

geven (fig 2.1)

Er waren geen duidelijke verschillen in bacteriesoorten tussen de normale personen en de overige patientengroepen, uitgezonderd de patienten met bacteriele overgroei. Bij patienten met bacteriele overgroei ontbraken streptococcen vrijwel geheel, zowel proximaal als distaal in het jejunum, uitgezonderd *Streptococcus faecalis*. Er kwamen zeer significant vaker *E.coli* en andere *Enterobacteriaceae* voor. In tabel 5.3. is weergegeven, hoe vaak *Enterobacteriaceae*, *E.coli* en strikt anaerobe bacterien bij patienten met bacteriele overgroei werden gevonden. Alleen de gegevens van auteurs zijn weergegeven, die zowel bacterietellingen als bacteriesoorten afzonderlijk hebben vermeld en zowel aeroob als strikt anaeroob gekweekt hebben. De verzamelde gegevens van deze auteurs laten zien, dat *E.coli* en *Enterobacteriaceae* tezamen ongeveer even vaak voorkomen als strikt anaerobe bacteriesoorten. Alleen Drasar e.a.¹⁷⁷ en Hamilton I. e.a.¹²⁵ vonden veel meer strikt anaerobe bacteriesoorten. Niet alle auteurs vermeldde, of het antibioticagebruik geruime tijd voor het onderzoek gestopt is. Waarschijnlijk is het antibioticagebruik wel van invloed op de gevonden bacteriesoorten.

De bacteriesoorten met de hoogste tellingen bij patienten met bacteriele overgroei waren bij 70 van de 87 patienten (80%) *Enterobacteriaceae*, met name *E.coli*.

Er werden bij onze patienten met bacteriele overgroei gemiddeld minder bacteriesoorten gekarakteriseerd dan in de literatuur vermeld (2.23 versus 3.13; tabel 5.3). Waarschijnlijk ontstond dit verschil, omdat in dit onderzoek de strikt anaerobe bacterien alleen morfologisch gedetermineerd werden met behulp van een Gram- en sporenkleuring en omdat slechts een beperkt aantal verschillende selectieve voedingsbodems werd gebruikt. Bacteriesoorten, die in lagere aantallen voorkomen, kunnen dan niet afzonderlijk gekweekt en geteld worden.

Tabel 5.3. Voorkomen van *Enterobacteriaceae*, *E.coli* en strikt anaerobe bacterien bij patienten met bacteriele overgroei.

Auteur	aantal patienten	aantal bacteriestam stammen	<i>E.coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> *	strikt anaëroben	N
Salen e a ⁶⁶ 1966	1	1	1	—	—	1
Tabaqchali e.a ⁷⁸ 1968	6	6	6	—	—	6

Tabel 5.3. vervolg

Auteur	aantal patienten	aantal bac- teriestam- stammen	E.coli	Entero- bacteriaceae*	strikt anaëroben	N
Drasar e.a. ¹⁷⁷ 1969	19	38	—	6	17	n.t.b.
Gorbach e.a. ⁸⁸ 1969	4	21	—	4	6	4
Sherr e.a. ⁶⁴ 1971	1	3	1	—	1	—
Parkin e.a. ⁹² 1972	7	30	—	7	9	6
Goldstein e.a. ⁸¹ 1973	5	7	6	—	—	5
Farrar e.a. ⁷² 1979	5	13	4	1	4	5
King e.a. ⁶¹ 1979	19	50	15	10	19	18
Manicourt e.a. ⁶⁰ 1979	1	4	1	1	1	1
Tandon e.a. ⁸⁶ 1980	9	15	6	4	—	8
Hamilton I. e.a. ¹²⁵ 1982	16	94	n.v.	10	39	10
Eigen serie (1984)	13	29	7	6	9	6
Totaal	106	311	47	49	105	—
Totaal zonder Drasar e.a.	87	273	47	43	88	70

N = aantal patienten, bij wie Enterobacteriaceae of E.coli kwantitatief het belangrijkste waren

n.t.b. = niet te beoordelen welke bacteriestammen bij de patienten afzonderlijk voorkwamen

n.v. = niet vermeld

— = niet aanwezig

* = E.coli niet meegerekend

5.3. INDIRECTE METHODEN OM HET SYNDROOM VAN BACTERIELE OVERGROEI IN DE DUNNE DARM OP TE SPOREN

Per definitie berust de diagnose bacteriele overgroei in de dunne darm op het voorkomen van één of meer bacteriesoorten in een telling hoger dan bij normalen wordt gevonden in het onderzochte deel van de dunne darm. Opvoeren van een slang in het maagdarmkanaal wordt vaak als belastend ervaren en soms is het nodig de slang zeer ver in de dunne darm op te voeren of moet peroperatief dunne-darmvocht afgenomen worden om de diagnose te kunnen stellen. Indirecte methoden om bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen zijn dan ook ontwikkeld, maar deze differetieren over het algemeen niet goed tussen een versnelde dunne-darmpassage en bacteriele overgroei in de dunne darm. Vaak zullen rontgenologische afwijkingen van de dunne darm bekend zijn, die differentiatie tussen snelle dunne-darmpassage en stase in de dunne darm mogelijk maken. Indirecte methoden om bacteriele overgroei op te sporen zijn gewoonlijk gebaseerd op het aantonen van bacteriele omzettingsprodukten van voedsel in uitademingslucht, urine of faeces of op deconjugatie van galzuren door bacterien

5.3.1. Galzuren in dunne-darmsap

Strikt anaerobe bacterien, *Streptococcus faecalis* en staphylococcen zijn in tegenstelling tot *Enterobacteriaceae* in staat tot deconjugatie van galzuren (§ 2.1.3.3.) Wanneer een belangrijke mate van deconjugatie werd gevonden, dan was gewoonlijk steatorroe aanwezig^{78,82} evenals bij daling van de hoeveelheid geconjugeerde galzuren onder de kritische micellaire concentratie^{78,82,91} Niet altijd wordt de aanwezigheid van ongeconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht een betrouwbare methode genoemd om bacteriele overgroei op te sporen (§ 2.5.2.) In dit onderzoek werden ongeconjugeerde galzuren gevonden bij alle patienten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm en bij de patienten met proximaal een afwijkende dunne darm behalve bij één patient met relatief lage aantallen micro-organismen (§ 4.4.2.). Bij sommige patienten werden alleen in distaal afgenomen jejunumvocht ongeconjugeerde galzuren gevonden of in een veel hoger percentage dan in proximaal afgenomen jejunumvocht. De plaats van afnemen is dus van belang voor de resultaten van deze indirecte methode om bacteriele overgroei op te sporen. Alle personen met meer dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumvocht hadden ongeconjugeerde galzuren in het dunne-darmvocht uitgezonderd één normale persoon (nr. 22). Geén van de onderzochte personen, die minder dan 10^8 micro-organismen/ml jejunum-

vocht hadden, hadden ongeconjugeerde galzuren in het dunne-darmvocht. Meting van ongeconjugeerde galzuren in het dunne-darmvocht, mits op de juiste plaats afgenomen, lijkt dus een betrouwbare maar belastende indirecte methode te zijn om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen.

Bij geen van de onderzochte patienten met bacteriele overgroei werd een concentratie geconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht na een maaltijd gevonden, die lager was dan de kritische micellaire concentratie (minder dan 5 mmol/l) uitgezonderd patient nr. 66. Geen van de onderzochte patienten had echter een ernstige steatorroe uitgezonderd patient nr. 74, die echter slechts ± 1 m dunne darm over had. Bij lang niet alle patienten met ongeconjugeerde galzuren in het dunne-darmvocht werden strikt anaerobe bacterien, *Streptococcus faecalis* of staphylococcen aangetoond. Wel hadden alle patienten met ongeconjugeerde galzuren in hun dunne-darmvocht Enterobacteriaceae, doch deze zouden niet het vermogen tot deconjugatie hebben. Mogelijk hadden bij het gebruik van meer selectieve voedingsbodems wel deconjugerende bacterien in lagere aantallen aangetoond kunnen worden bij deze patienten.

5.3.2. Galzuren in serum

Galzuren worden deels in de dunne darm en deels in de dikke darm opgenomen en via de vena portae naar de lever afgevoerd. Niet onaanzienlijke hoeveelheden dihydroxygalzuren zouden opgenomen kunnen worden in het jejunum, zowel in geconjugeerde (25%) als in ongeconjugeerde vorm (60%)³⁴² Geconjugerd cholzuur zou vooral via een actief transportmechanisme in het ileum opgenomen worden. Bij elke cyclus van de enterohepatische kringloop komt 2-5% van de galzuren terecht in het colon, waar na bacteriele omzetting nog een aanzienlijke resorptie plaatsvindt uitgezonderd van lithocholzuur. In de lever worden de galzuren uit het bloed van de vena portae geklaard, waarbij de klaring voor dihydroxygalzuren minder is dan voor trihydroxygalzuren.³⁴³ Aangezien bij normale personen galzuren worden aangetroffen in het serum, vindt er geen volledige klaring plaats.

In dit onderzoek werden bij nuchtere normale personen hoeveelheden geconjugeerde galzuren gevonden, die overeenkomen met de literatuurgegevens.^{214,344-347} Na de maaltijd trad een stijging op van de geconjugeerde galzuren in serum met een hoogste mediaan na 60 minuten. Na 60 minuten werden in dit onderzoek geen serumwaarden onderzocht. In de literatuur wordt de piekwaarde van geconjugeerde galzuren 60-120 minuten na de maaltijd gevonden afhankelijk van het onderzochte geconjugeer-

de galzuur.^{344,346} Chenodeoxycholzuur geeft in het serum eerder een piekwaarde dan cholzuur na een maaltijd. Na toediening van cholecystokinine werd de piekwaarde 30 minuten eerder gevonden dan na een maaltijd.³⁴⁴ Het tijdstip van de piekwaarde van geconjugeerde galzuren is mogelijk afhankelijk van de samenstelling van de maaltijd.

De waarden voor ongeconjugeerde galzuren in het serum bij normale nuchtere personen komen overeen met de gegevens van Setchell e.a.³¹⁹ Lewis e.a.²¹⁴ vonden bij normale personen geen ongeconjugeerde galzuren in het serum wat toegeschreven moet worden aan de gevoeligheid van de bepalingsmethode. Ongeconjugeerde galzuren bij normale personen moeten afkomstig zijn uit het distale ileum en het colon, waar voldoende aantallen bacteriën zijn die galzuren kunnen deconjugeren. In tegenstelling tot Setchell e.a.³¹⁹ werd bij normale personen geen duidelijke stijging van de hoeveelheid ongeconjugeerde galzuren na een maaltijd waargenomen.

De waarden van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren bij personen met achloorhydrie, patiënten met hypogammaglobulinemie en 'overige' aandoeningen wijken niet duidelijk af van die bij normale personen. Bij de patiënten met bacteriële overgroei blijken de mediane waarden van zowel geconjugeerde als ongeconjugeerde galzuren zowel voor als na een maaltijd hoger te liggen dan bij normale personen. Echter alleen de hoeveelheid geconjugeerde galzuren in 'nuchter' serum was bij patiënten met bacteriële overgroei significant hoger. Tabaqchali⁴⁶ vond ook bij patiënten met bacteriële overgroei licht verhoogde waarden voor geconjugeerde galzuren. Geén van de door ons onderzochte personen met bacteriële overgroei had leverfunctiestoornissen. Mogelijk leidt het langer durend verblijf van galzuren in de dunne darm tot een grotere galzuurpool en een groter aanbod van galzuren aan de lever. Onderzoek naar de invloed van de dunne-darm-passagesnelheid op de serum galzuurconcentratie is niet verricht.

Wanneer gekeken wordt naar het percentage ongeconjugeerde galzuren, dan worden bij patiënten met bacteriële overgroei significant hogere waarden gevonden zowel nuchter als na de maaltijd. Het verschil is het meest uitgesproken 60 minuten na een maaltijd. Setchell e.a.³¹⁹, die gedurende 24 uur galzuurbepalingen deden bij normale personen, vonden de piekwaarde voor ongeconjugeerde galzuren in het serum 30-60 minuten na een maaltijd. Aangezien er bij patiënten met bacteriële overgroei gewoonlijk sprake is van een vertraagde passage van dunne-darminhoud naar het colon is de toename van het percentage ongeconjugeerde galzuren waarschijnlijk toe te schrijven aan een verhoogde resorptie van ongeconjugeerde galzuren in de dunne darm. Meting van het percentage ongeconjugeerde galzuren 30 en 60 minuten na een maaltijd scheidde 85% van de patiënten met het syndroom van bacteriële overgroei van de normale personen. Eveneens werd

een zeer significant verschil gevonden tussen patiënten met bacteriele overgroei en de andere patientengroepen ($p = 0.0006$).

5.3.3. ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest met meting van ^{14}C in de 40-uurs faeces

Na deconjugatie van ^{14}C -glycinecholzuur in het darmlumen zal ^{14}C -glycine deels door bacteriën in het lumen omgezet worden tot $^{14}\text{CO}_2$ en deels na opname door de darmwand gemetaboliseerd worden in de weefsels en omgezet worden in o.a. $^{14}\text{CO}_2$, dat wordt uitgeademd. De waarden voor het cumulatieve percentage $^{14}\text{CO}_2$ van de toegediende dosis, dat uitgeademd wordt in de uitademingslucht gedurende 6 of 8 uur komt overeen met de literatuurgegevens (tabel 2.11.), wanneer alleen gekeken wordt naar de waarden van normale personen jonger dan 60 jaar. Bij drie van de tien normale personen van 60 jaar of ouder werden hogere waarden gevonden. Mogelijk speelt bij deze oudere normale personen een tragere dunne-darmpassage met een verhoogd aantal bacteriën in de dunne darm een rol. Onlangs³¹⁶ zijn oudere patiënten beschreven met bacteriele overgroei in de dunne darm, zonder dat er sprake was van een anatomische afwijking. Ook vier patiënten met achloorhydrie hadden een hogere waarde na een meetduur van 8 uur. Deze patiënten hadden meer dan 10^6 , maar minder dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumvocht. Bij deze aantallen micro-organismen werden geen ongeconjugeerde galzuren in het jejunumvocht gevonden. Mogelijk waren meer distaal in de dunne darm toch voldoende hoge aantallen micro-organismen aanwezig om ^{14}C -glycinecholzuur te kunnen deconjugeren. Blijkbaar kan de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest al gestoord zijn bij niet sterk verhoogde aantallen micro-organismen in de dunne darm.

Niet alleen oudere normale personen en personen met een achloorhydrie, maar ook patiënten met een versnelde dunne-darmpassage of dysfunctie van het laatste deel van het ileum kunnen een gestoorde ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest hebben. Deze laatste patiënten zouden onderscheiden kunnen worden van patiënten met bacteriele overgroei door meting van galzuren in de faeces (§ 2.7.3.1.). Wanneer er bij onze patiënten echter gelijktijdig sprake was van dysfunctie van de laatste ileumlis en bacteriele overgroei in de dunne darm, kon dit onderscheid niet altijd gemaakt worden (nr. 72 en 75, fig. 4.8), zoals ook door Rutgeerts beschreven is.³⁰² Patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm onderscheiden zich ook niet altijd door het ontstaan van een piekwaarde van $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht binnen 4 uur. Dit is ook door anderen beschreven.^{133,305,306}

Zowel na een meetduur van 6 uur als na een meetduur van 8 uur konden slechts 69% van de patiënten met bacteriele overgroei opgespoord

worden door de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest. Dit is een lager percentage dan gewoonlijk in de literatuur aangegeven wordt, doch komt overeen met de gegevens van Parkin e.a.⁹², Lauterberg e.a.³⁰⁵ en King e.a.¹³³

Uit bovenstaande gegevens kan de conclusie getrokken worden, dat de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest een niet erg gevoelige en specifieke methode is om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen of uit te sluiten.

5.3.4. Glucose- H_2 -ademtest

Waterstofgas wordt in het lichaam uitsluitend gemaakt door bacteriele omzetting van koolhydraten in het darmlumen. De strikt anaerobe bacterien en facultatief anaerobe bacterien zoals Enterobacteriaceae kunnen glucose omzetten onder vorming van H_2 . Glucose wordt goed geresorbeerd in de proximale dunne darm en het lijkt dan ook aantrekkelijk bacteriele overgroei in de dunne darm aan te tonen door de meting van H_2 in de uitademingslucht na orale toediening van glucose. Bij een snelle dunne-darmpassage kan echter ook glucose in het colon terecht komen en door bacterien omgezet worden onder vorming van H_2 .

Bij 69% van de patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm was de glucose- H_2 -ademtest gestoord, wat overeenkomt met de literatuurgegevens.^{225,312} De vier patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm, die een normale glucose- H_2 -ademtest hadden, hadden allen meer dan 10^8 Enterobacteriaceae/ml jejunumvocht. Drie van hen hadden ook strikt anaerobe bacterien. Waarschijnlijk hebben sommige patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm ook bacterien, die H_2 gebruiken onder vorming van methaan.³¹³ Gelijktijdige meting van de H_2 concentratie en de CH_4 concentratie in de uitademingslucht na orale toediening van glucose zou misschien een betere opsporingsmethode zijn. Bij patienten met bacteriele overgroei werden significant vaker verhoogde waarden voor de glucose- H_2 -ademtest gevonden dan bij de andere patientengroepen.

De glucose- H_2 -ademtest is een matig gevoelige test om het syndroom van bacteriele overgroei op te sporen of uit te sluiten.

5.3.5. Overige methoden om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen

D-xylose wordt proximaal in de dunne darm geresorbeerd bij normale personen. Sommige facultatief anaerobe bacterien zoals Enterobacteriaceae zouden D-xylose vooral kunnen gebruiken, in tegenstelling tot streptococci en staphylococci (§ 2 5 4.) Bij 54% van de patienten met het syn-

droom van bacteriele overgroei was een verminderde excretie van D-xylose in de 5-uurs urine. Er was geen gestoorde excretie bij vier patiënten met meer dan 10^8 Enterobacteriaceae in proximale afgenomen jejunumvocht. Er werd geen significant verschil gevonden tussen patiënten met het syndroom van bacteriele overgroei en de andere patiëntengroepen. De D-xylosetest is dan ook niet geschikt om het syndroom van bacteriele overgroei op te sporen of uit te sluiten. King e.a. (1979)⁶¹ ontwierpen een test, waarbij oraal een zeer geringe hoeveelheid van $1 \text{ g-}^{14}\text{C-D-xylose}$ wordt toegediend, zodat er weinig kans is dat xylose in het colon terechtkomt. Door $^{14}\text{CO}_2$ in de uitademingslucht te meten konden zij patiënten met bacteriele overgroei scheiden van normale personen. In 1981 wordt door King e.a. deze xylose ademtest zelfs de gouden standaard genoemd voor het vaststellen van bacteriele overgroei.³⁴⁸ Het kweken van dunne-darminhoud wordt door hen minder betrouwbaar geacht¹ Door deze auteurs werd geen duidelijk omschreven groep van andere darmaandoeningen dan het syndroom van bacteriele overgroei onderzocht. Het is twijfelachtig of patiënten zonder verhoogde bacterie-aantallen in het dunne-darmvocht gerangschikt mogen worden onder de groep patiënten met het syndroom van bacteriele overgroei. Omdat D-xylose proximale in het jejunum geresorbeerd wordt, zou mogelijk bacteriele overgroei, die zich beperkt tot het meer distale gelegen deel van de dunne darm, niet opgespoord kunnen worden. Een nadeel van de $^{14}\text{C-D-xylose}$ test is tenslotte het gebruik van radioactief materiaal.

Vitamine B_{12} kan zowel door strikt anaerobe bacteriën als door Enterobacteriaceae opgenomen worden, ook bij gelijktijdige toediening van intrinsic factor. De Schillingtest was slechts bij 62% van de patiënten met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm gestoord, ondanks het voorkomen van meer dan 10^8 bacteriën/ml dunne-darmvocht. Twee personen met achloorhydrie hadden eveneens een duidelijk gestoorde Schillingtest ondanks toediening van intrinsic factor. Beide hadden Enterobacteriaceae in het dunne-darmvocht. Een gestoorde Schillingtest bij personen met achloorhydrie hoeft dus niet alleen veroorzaakt te worden door een tekort aan intrinsic factor, maar kan ook door overgroei van Enterobacteriaceae worden veroorzaakt. Bij patiënten met een hypogammaglobulinemie zou vlokatrofie distaal in de dunne darm verantwoordelijk kunnen zijn voor een gestoorde vitamine B_{12} resorptie. Lang niet alle patiënten immers met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie hadden aanwijzingen voor bacteriele overgroei in de dunne darm.

Enterobacteriaceae en strikt anaerobe bacteriën zoals Bacteroides kunnen tryptofaan afbreken tot indol. Indol wordt geabsorbeerd en in de lever

omgezet in indican. De indicanuitscheiding in de 24-uurs urine was bij 85% van de patienten met het syndroom van bacteriele overgroei verhoogd. Dit komt overeen met de literatuurgegevens.^{193,194,218} Er werd een zeer significant verschil gevonden tussen patienten met bacteriele overgroei en andere patientengroepen. De indicanuitscheiding in de 24-uurs urine lijkt dus geschikt om het syndroom van bacteriele overgroei op te sporen. In dit onderzoek werd echter maar één patient met glutengevoelige spruw (nr. 55) en geen patienten met pancreasinsufficiëntie onderzocht. Waarschijnlijk is de specificiteit van de indicanuitscheiding in de 24-uurs urine niet hoog.

De vetexcretie was bij 64% van de patienten met het syndroom van bacteriele overgroei verhoogd. Dit komt overeen met de literatuurgegevens (tabel 2.13.). Behalve één patient met een dunne darm van ongeveer één meter, had géén van de patienten met het syndroom van bacteriele overgroei een sterk verhoogde vetexcretie (meer dan 20 g/24 uur). Alle patienten met bacteriele overgroei van de gehele dunne darm, bij wie de vetexcretie gemeten kon worden, hadden een verhoogde waarde. Vier van de vijf patienten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm, bij wie de vetexcretie werd bepaald, hadden normale waarden. Blijkbaar kon het vet voldoende geabsorbeerd worden in het niet afwijkende dunne-darmdeel. Bij vier van de acht patienten met een hypogammaglobulinemie werd een verhoogde vetexcretie gevonden, zonder dat er duidelijke aanwijzingen waren voor bacteriele overgroei in de dunne darm. Slechts één van hen had giardiasis (nr. 46). Bij drie van hen werden dunne-darmbipten genomen. Bij twee van deze patienten was er sprake van vlokatrofie (nr. 45 en 46). Waarschijnlijk is een immunologisch mechanisme verantwoordelijk voor de vlokatrofie, welke leidt tot een verhoogde vetexcretie. Hoewel er een zeer significant verschil was tussen de patienten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm en de andere patientengroepen is een verhoogde vetexcretie toch niet een specifieke methode om het syndroom van bacteriele overgroei op te sporen. Bij vele darmaandoeningen is de vetresorptie gestoord. Bij geen van de onderzochte patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm uitgezonderd patient nr. 66 was na de maaltijd de hoeveelheid geconjugeerde galzuren in dunne-darmvocht beneden de kritische micellaire concentratie. Waarschijnlijk is dit de reden, dat de vetexcretie niet sterk verhoogd was bij deze patienten. Opvallend is, dat de patient met een korte dunne darm (nr. 74) en een sterk verhoogde vetexcretie toch een hoeveelheid geconjugeerde galzuren in het dunne-darmvocht had boven de kritische micellaire concentratie. Het percentage ongeconjugeerde galzuren was bij haar sterk verhoogd en er waren tekenen van obstructie distaal in de dunne darm. Mogelijk werden de ongeconjugeerde

galzuren goeddeels in de dunne darm geresorbeerd, voordat zij het colon konden bereiken. De excretie van ^{14}C in de faeces na de ^{14}C -glycinechoolzuur-ademtest was bij haar hoog normaal. Waarschijnlijk was de lengte van de dunne darm onvoldoende lang om het aangeboden vet op te nemen.

5.3.6. Vergelijking van de indirecte methoden om bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen

Het syndroom van bacteriele overgroei wordt gekenmerkt door een gestoorde resorptie van voedingsstoffen. In § 2.5 zijn de metabole gevolgen van bacteriele overgroei beschreven. Enerzijds kan er sprake zijn van een beschadiging van de dunne-darmmucosa met als mogelijk gevolg een gestoorde resorptie, anderzijds kunnen voedingsstoffen gebruikt of omgezet worden en kan deconjugatie van galzuren leiden tot een gestoorde vetresorptie. Patienten met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm hebben nogal eens buikklachten na de maaltijd. Hun voedingstoestand zal dan niet alleen bepaald worden door een gestoorde resorptie maar ook door een verminderde voedselinname.¹⁹⁵ Lang niet alle onderzochte patienten met het syndroom bacteriele overgroei in de dunne darm presenteerden zich met diarree, maar wel vaak met buikklachten, zoals pijn, borrelingen en opgeblazenheid.

Vergelijkend onderzoek naar het voorkomen van verschillende vormen van malabsorptie is niet vaak gedaan. Het meest frequent is de vetexcretie in de 24-uurs faeces en de vitamine B_{12} resorptie onderzocht (zie tabel 5.2). Niet alle patienten met bacteriele overgroei in de dunne darm hebben echter een gestoorde vetexcretie of vitamine B_{12} resorptie. Ook komt de gestoorde resorptie van vet en vitamine B_{12} niet altijd gelijktijdig voor. Xylose- en indicanexcretie in de urine zijn slechts sporadisch onderzocht. Goed gedocumenteerd onderzoek naar de invloed van de plaats en de uitgebreidheid van de dunne-darmafwijking op de resorptie van de verschillende stoffen is nauwelijks voorhanden. Xylose wordt vooral proximaal in de dunne darm geresorbeerd, evenals glucose. Een deel van de geconjugeerde galzuren wordt ook bij normale personen distaal in de dunne darm gedeconjugueerd. De plaats en de uitgebreidheid van de dunne-darmafwijkingen, die aanleiding hebben gegeven tot bacteriele overgroei, kunnen de resultaten van de opsporingsmethoden daarom in niet onbelangrijke mate beïnvloeden. In tabel 5.4 zijn de resultaten van indirecte opsporingsmethoden voor bacteriele overgroei in de dunne darm samengevat. De patienten zijn verdeeld in een groep met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm en bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm. Bij de eerste groep patienten is alleen jejunumvocht onderzocht, zodat niet met

Tabel 5.4. Resultaten van indirecte methoden voor het opsporen van bacteriële overgroei in de dunne darm, uitgevoerd bij 13 patiënten met bewezen bacteriële overgroei op grond van bacteriekweken van dunne-darmvocht.

	% ongeconj. galzuren in serum	Glucose H ₂ -ademtest	¹⁴ C-glycinechol- zuur-ademtest 6 uur	8 uur	D-xylose excretie	Schilling + I.F.	Indican- excretie in urine	Vet- excretie
61	+	+	--	--	+	--	+	+
62	+	+	+	+	+	+	+	+
63	+	--	+	+	--	--	+	+
64	+	--	+	+	+	--	+	+
65	+	+	--	--	--	+	+	+
66	+	+	--	--	+	--	--	+
67	+	+	+	+	+	+	+	n.v.
71	+	--	--	--	--	--	+	--
72	--	+	+	+	--	+	--	--
73	--	+	+	+	+	+	+	--
74	+	+	+	+	+	+	+	+
75	+	+	+	+	--	+	+	n.v.
76	+	--	+	+	--	+	+	--
Totaal aantal afwijkend	11	9	9	9	7	8	11	7 (11)

n.v. = niet verricht

-- = uitslag van de opsporingsmethode valt binnen de grenzen voor normale personen

+

zekerheid gesteld kan worden, dat distaal in de dunne darm ook abnormaal hoge aantallen micro-organismen aanwezig waren, doch de aard van de röntgenologische afwijkingen maakte dit wel zeer waarschijnlijk. Drie patiënten met bacteriële overgroei in een deel van de dunne darm hadden alleen röntgenologische afwijkingen in het proximale gedeelte (nr. 71, 73 en 76). Het is niet uitgesloten, dat distaal in de dunne darm bij deze patiënten hoge aantallen micro-organismen aanwezig waren, doch röntgenologisch had het distale deel van de dunne darm een normale passagetijd. Géén van deze patiënten had een verhoogde vetexcretie in de faeces.

Alle patiënten met bacteriële overgroei in de gehele dunne darm hadden een verhoogde vetexcretie. Alleen patiënt nr. 67 at onvoldoende om bepaling van de vetexcretie zinvol te maken. Het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum was bij al deze patiënten verhoogd. Ook in het jejunumvocht werden bij hen ongeconjugeerde galzuren aangetroffen, zij het niet altijd in sterk verhoogde mate en soms alleen in distaal afgeno-

men jejunumvocht. De ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest had bij drie van deze patiënten waarden binnen de grenzen voor normale personen, wanneer rekening gehouden werd met de leeftijd. In tegenstelling tot de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest werden bij oudere normale personen geen opvallend hoge waarden voor het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum gevonden. De xylosetest was bij twee patiënten ongestoord en de Schillingtest met toediening van intrinsic factor zelfs bij vier patiënten. De indicanexcretie in de 24-uurs urine was slechts bij één patient binnen de grenzen voor normalen. De glucose- H_2 -ademtest viel bij twee patiënten binnen de grenzen voor normalen. Mogelijk hebben zij H_2 consumerende bacteriën in het dunne-darmvocht.

Bij twee patiënten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm lag het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum binnen de grenzen voor normalen. Het betrof één patient met relatief lage aantallen Enterobacteriaceae in het jejunumvocht. Zij had evenmin ongeconjugeerde galzuren in het jejunumvocht. De andere patient had alleen afwijkingen distaal in de dunne darm. De ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest was bij alle patiënten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm gestoord, behalve bij één patient met een congenitaal megaduodenum en een gastroenterostomie. Bij drie van hen ontbrak de laatste ileumlis of was deze abnormaal. Bij twee patiënten met bacteriele overgroei in het proximale deel van de dunne darm was de xylosetest normaal. De Schillingtest was bij alle patiënten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm gestoord, behalve bij patient nr. 71. Drie van deze patiënten hadden afwijkingen distaal in de dunne darm, die malabsorptie van vitamine B_{12} op een andere basis dan bacteriele overgroei zouden kunnen verklaren. De indicanexcretie was ongestoord bij één patient met afwijkingen distaal in de dunne darm. Bij twee patiënten met bacteriele overgroei proximaal in de dunne darm was de glucose- H_2 -ademtest ongestoord, mogelijk door H_2 consumerende bacteriën. De vetexcretie was bij geen van de patiënten met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm gestoord, behalve bij één patient, die een dunne-darmlengte van \pm één meter had.

Wanneer met één indirecte, niet-invasieve methode bij deze groep van 13 patiënten bacteriele overgroei in de dunne darm opgespoord zou moeten worden, biedt meting van het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum na een maaltijd of bepaling van de indicanexcretie in de 24-uurs urine de meeste kans op succes. Niet alleen de sensitiviteit is echter van belang voor het beoordelen van de opsporingsmethode doch ook de specificiteit. Patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm moeten ook onderscheiden kunnen worden van patiënten met andere aandoeningen, die gepaard gaan met malabsorptie. In dit onderzoek zijn twee

groepen onderzocht, die bacteriele overgroei in de dunne darm zouden kunnen hebben, namelijk personen met een achloorhydrie en patienten met een hypogammaglobulinemie en één patientengroep met darmaandoeningen, die gepaard kunnen gaan met malabsorptie, doch die geen bacteriele overgroei in de dunne darm hadden. Van personen met achloorhydrie is niet bekend, dat zij verschijnselen van malabsorptie hebben, behalve van vitamine B₁₂. Géén van de personen met achloorhydrie had een verhoogde vetexcretie in de faeces en slechts één had een minimaal verhoogde indican-excretie in de urine. Géén van hen had een verlaagd vitamine E-gehalte of een verlaagd albuminegehalte. De bacterietellingen in jejunumvocht waren weliswaar significant verhoogd ten opzichte van normale personen, doch géén van de onderzochte personen had bacterietellingen van meer dan 10⁸/ml jejunumvocht. Bij de bepaling van de specificiteit van de indirecte methoden om bacteriele overgroei op te sporen is de groep personen met achloorhydrie daarom als controlegroep gebruikt. Van de patienten met een hypogammaglobulinemie had slechts één patient (nr. 42) klinisch duidelijk verschijnselen van malabsorptie, die reageerden op antibiotica. Deze patient had echter ook een achloorhydrie en meer dan 10⁸ micro-organismen/ml jejunumvocht. Bij de beoordeling van de specificiteit van de indirecte methoden om bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen is deze patient dan ook buiten beschouwing gelaten. In tabel 5.5. zijn afwijkingen bij elkaar gezet, die gepaard kunnen gaan met malabsorptie. Voor een goede beoordeling van de specificiteit van indirecte methoden om bacteriele overgroei op te sporen zouden grotere groepen patienten met deze aandoeningen onderzocht moeten worden. In tabel 5.5. is aangegeven, welke van deze methoden bij de verschillende patientengroepen gestoord kunnen zijn om een andere reden dan bacteriele overgroei. De glucose-H₂-ademtest, xylosetest, ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest en het percentage ongeconjugeerde galzuren in serum lijken de verschillende patientengroepen beter te kunnen scheiden dan de overige methoden. In ons onderzoek bleek de xylosetest een weinig specifieke methode te zijn om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen. Meting van het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum was in de onderzochte groep patienten de meest sensitieve en specifieke methode. Bij de patienten met het syndroom van bacteriele overgroei, bij wie het percentage ongeconjugeerde galzuren binnen de grenzen voor normalen viel, was de glucose-H₂-ademtest duidelijk gestoord. De combinatie van deze twee methoden spoorde dus alle patienten op met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm. De twee methoden gaan ook uit van een verschillend principe, namelijk deconjugatie van galzuren en omzetting van glucose in H₂. In fig. 5.1 zijn de gegevens van de onderzochte patienten

Tabel 5.5. In het algemeen te verwachten afwijkende resultaten van indirecte methoden om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen bij verschillende aandoeningen, die met malabsorptie van vet gepaard kunnen gaan.

	bacteriele overgroei	pancreas- insuffi- cientie*	gluten- gevoelige spruw*	galzuur- overloop naar het colon*	galweg- obstructie*	versnelde dunne- darmpas- sage*
% ongeconjugeerde galzuren in serum	+	--	--	+ (?)	--	+ (?)
¹⁴ C-glycinechol- zuur-ademtest	+	--	--	+	--	+
Glucose-H ₂ - ademtest	+	--	±	--	--	+
D-xylose-excretie in urine	+	--	+	--	--	+
Schillingtest met I F.	+	+	+	+	--	+
Indicanexcretie in urine	+	+	+	--	--	+
Vetexcretie	+	+	+	+	+	+

* voor zover de aandoening niet gepaard gaat met bacteriele overgroei in de dunne darm

wat betreft de sensitiviteit en specificiteit van de opsporingsmethoden samengevat.

Er was geen duidelijke relatie tussen de plaats van bacteriele overgroei in de dunne darm en de resultaten van de opsporingsmethoden. Wel hadden patiënten met bacteriele overgroei in de gehele dunne darm een verhoogde vetexcretie, wat slechts bij één patiënt met bacteriele overgroei in een deel van de dunne darm voorkwam (voor zover de vetexcretie in deze groepen gemeten kon worden).

5.4. IMMUNOLOGISCH ONDERZOEK

Patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie vormen een geschikte groep om de wisselwerking tussen immunoglobulinen in het darmkanaal en micro-organismen na te gaan. Een deel van deze patiënten

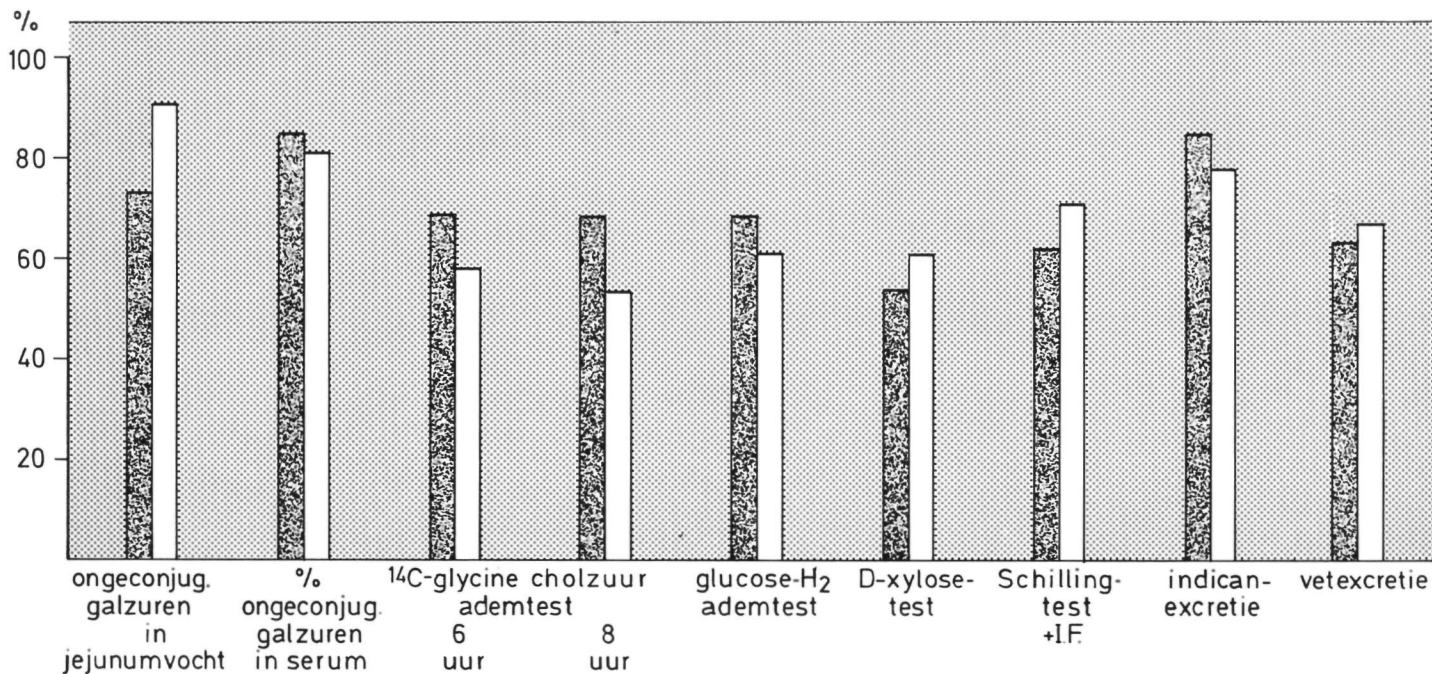
Fig. 5.1.



Sensitiviteit van de opsporingsmethoden, nagegaan bij de groep patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm.



Specificiteit van de opsporingsmethoden, nagegaan bij de groepen achloorhydrie, hypogammaglobulinaemie en 'overige' darm-aandoeningen.



heeft echter tevens een achloorhydrie. In de onderzochte groep patiënten had één patient een achloorhydrie en een tweede patient een duidelijke hypochloorhydrie. Na toediening van pentagastrine daalde de pH in het maagsap nog tot 4,5.

Bij de verschillende patientengroepen en bij normalen werden immunoglobulinen in het dunne-darmvocht bepaald. De resultaten bij normale personen komen overeen met de literatuurgegevens (tabel 5.6.). Evenals bij de andere auteurs werd ook in dit onderzoek een nogal grote spreiding gevonden van de waarden bij normalen. Bij de patiënten met een idio-

Tabel 5.6. Immunoglobulinen in jejunumvocht bij normale personen

Auteur	N	IgA* mg/dl	IgM* mg/dl	IgG* mg/dl	methode	IgA standaard
Plaut e.a. ³⁴⁹ 1969	12	6.46 ± 7.77 (0-24.9)	2.04 ± 2.86 (0-8.1)	3.85 ± 2.89 (0-7.8)	RID	serum IgA
Bull e.a. ³⁵⁰ 1971	6	27 ± 14.3 (10-46)	—	34 ± 10.2	RID	secretair IgA en serum IgA
Brown e.a. ¹⁸² 1972	12	(15-138)	(0-32)	(0-6)	RID	secretair IgA
Jones e.a. ³⁵¹ 1973	12	22.9 ± 20.9	—	1.1 ± 1.9	RID	secretair IgA
Samson e.a. ³⁵² 1974	32	23.8 ± 14.3 (6-59)	5.9 ± 3.7 (0-19)	1.2 ± 4.8 (0-26)	RID	secretair IgA
Richman e.a. ³⁵³ 1977	34	35.3 ± 41 (0-159)	1.53 ± 1.66 (0-6)	—	RIA	—
Eigen serie P 1984	7	19.4** (10.1-140)	3.3** (1-30.5)	9.7** (2.3-26.5)	RID	serum IgA
Eigen serie D 1984	7	65** (5-106)	5.8** (1.6-18.5)	7.6** (2.3-15)	RID	serum IgA

* = immunoglobuline concentratie in jejunumvocht
gemiddelde ± SD (spreiding)

** = immunoglobuline concentratie in jejunumvocht
mediaan (spreiding)

N = aantal onderzochte personen

RID = radiale immunodiffusie (Mancini)

RIA = radio immuno assay

P = ± 15 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum

D = ± 90 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum

patische verworven hypogammaglobulinemie werd een significant lagere concentratie immunoglobulinen in het dunne-darmvocht gevonden. De verschillen waren zeer uitgesproken in distaal afgenomen jejunumvocht met name voor immunoglobuline A. Immunoglobuline A werd vrijwel niet aangetroffen (§ 4.5.2.)

Immunohistochemisch onderzoek van dunne-darmbiopten bij patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie liet een sterk verminderd aantal of helemaal geen immunoglobuline producerende plasmacellen zien, in tegenstelling met wat door sommige auteurs wordt beweerd (§ 2.6.5.2.).

Behalve bij de patient met een achloorhydrie (nr. 42) werd bij geen van de patienten meer dan 10^8 bacterien/ml jejunumvocht geteld. De aantallen micro-organismen waren niet duidelijk verschillend van die van normale personen en in de groep 'overige' patienten. De aantallen waren significant lager dan in de groep personen met een achloorhydrie. In het dunne-darmvocht werden behalve bij de patient met tevens een achloorhydrie slechts bij één andere patient Enterobacteriaceae aangetroffen. Deze patient had een normale zuurproductie. Deze bevindingen laten geen duidelijke uitspraken toe over een mogelijke relatie tussen het type micro-organisme en een sterk verminderde of afwezige immunoglobulineproductie in de dunne darm. Bij twee patienten werd tijdens dit onderzoek *Giardia lamblia* aangetroffen. Bij zeven van de acht patienten was in een vroegere periode wel sprake geweest van giardiasis. Zeer waarschijnlijk spelen immunoglobulinen een belangrijke rol bij de afweer tegen *Giardia lamblia*.

Samenvattend immunoglobulinen in dunne-darmvocht lijken niet van groot belang te zijn voor het handhaven van normale bacterie-aantallen en soorten.

5.5. ONDERZOEK NAAR DE RELATIE VAN MICRO-ORGANISMEN MET DUNNE-DARMEPITHEEL

Bacterien hebben een grote invloed op de morfologie van het dunne-darmslijmvlies (§ 2.3.2.). In § 2.1.3.4. is beschreven, dat bacterien een nauwe relatie aan kunnen gaan met de mucus- c.q. epitheel laag van de dunne darm. Deze bacterien zouden daardoor misschien beter in staat zijn zich in hoge aantallen te handhaven in de dunne darm. In § 2.5.1. is aangegeven, dat bacteriele overgroei kan leiden tot verandering van vorm en functie van de mucosa. Bij patienten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie komt soms vlokatrofie voor (§ 2.6.5.). Bij volwassenen is slechts sporadisch onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van bacterien

in de mucuslaag of op het epitheel en dan alleen maar met lichtmicroscopische methoden. Het kweken van jejunumbiopen na homogenisering liet voornamelijk streptococci en lactobacilli zien. Per gram weefsel werden minder dan 10^6 micro-organismen gevonden.^{34,37} Scanning-elektronenmicroscopisch onderzoek van de dunne darm bij muizen liet een hechte relatie zien van micro-organismen met het epitheel.³⁵⁴ Elektronenmicroscopisch onderzoek van dunne-darmbiopen werd onlangs verricht bij kinderen met langdurige diarree door *E. coli*.³⁸ Waar de bacteriën contact hadden met de enterocyt waren de microvilli verdwenen en was de structuur van de mitochondriën en het endoplasmatisch reticulum verstoord. In de cellen zelf werden geen micro-organismen aangetroffen. Lichtmicroscopisch onderzoek van deze biopen toonde een vlokatrofie. Bij de door ons onderzochte patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm of een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie werd een scanning-elektronenmicroscopisch onderzoek verricht om een mogelijke relatie na te gaan tussen bacteriën en het epitheel. Noch bij patiënten met bacteriële overgroei, noch bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie werd een nauwe relatie gevonden tussen bacteriën en het epitheel, zoals bij proefdieren.³⁵⁴ Bij patiënten met bacteriële overgroei werden in de mucuslaag van dunne-darmbiopen wel bacteriën aangetroffen met name in het ileum. Deze gegevens pleiten ertegen, dat secretair IgA een belangrijke rol speelt bij het voorkomen van contact tussen micro-organismen en het darmepitheel. Transmissie-elektronenmicroscopie zou misschien beter de aanwezigheid van micro-organismen in de mucuslaag kunnen aantonen.

Morfometrisch onderzoek geeft meer betrouwbare resultaten dan het hanteren van subjectieve criteria bij het beoordelen van jejunumbiopen.³⁵⁵ Morfologische afwijkingen van dunne-darmmucose komen bij patiënten met bacteriële overgroei en idiopathische verworven hypogammaglobulinemie plaatselijk voor.^{59,356} De resultaten van morfometrisch onderzoek bij deze patiënten zullen dan ook afhangen van het aantal onderzochte biopen. Door Cluysenaar e.a.³³⁰ is een eenvoudige methode voor morfometrisch onderzoek van dunne-darmbiopen beschreven. In tegenstelling tot de bevindingen bij normale personen en personen met een achloorhydrie werden bij patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm en bij patiënten met hypogammaglobulinemie in sommige biopen plumpe en korte vlokken gevonden. Soms waren er ook morfometrisch normale biopen. Dit wijst op het plaatselijk karakter van de afwijkingen. Twee van de drie patiënten met hypogammaglobulinemie en afwijkende dunne-darmbiopen hadden giardiasis

Vlokatrofie bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie gaat vrijwel altijd gepaard met giardiasis en verdwijnt gewoonlijk na uitroeiing hiervan.³⁵⁶ Zeven van de acht patiënten uit dit onderzoek met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie hebben in hun voorgeschiedenis *Giardia lamblia* gehad. Hoewel één patiënt ten tijde van het onderzoek een abnormale vlokstructuur had, zonder giardiasis, is het niet onmogelijk dat hij in de maanden voorafgaand aan het onderzoek wel giardiasis heeft gehad. Geen van de patiënten met afwijkingen en een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie had ten tijde van het onderzoek duidelijk verhoogde aantallen bacteriën in het jejunumvocht. Bij patiënten met idiopathische verworven hypogammaglobulinemie zonder achloorhydrie werden in dit onderzoek steeds minder dan 10^8 micro-organismen per ml jejunumvocht gevonden, wat overeenkomt met de literatuurgegevens (§ 2.4.3.5). In dit onderzoek werden dan ook geen afwijkingen gevonden voor morfologische veranderingen van de dunne-darmmucosa door te hoge aantallen micro-organismen in het jejunumvocht.

Beschadiging van de dunne-darmmucosa bij bacteriële overgroei in de dunne darm kan aanleiding geven tot een verhoogd eiwitverlies via de darmwand (§ 2.1.5.). In dit onderzoek werd bij vier patiënten het eiwitverlies via de darmwand gemeten en bij drie patiënten in een eerdere periode. Er werd echter slechts een licht verhoogd eiwitverlies gemeten bij vijf van de zeven patiënten. Twee van hen hadden ook morfologische afwijkingen van het dunne-darmslijmvlies. Geen van hen had een ernstige steatorroe. Deze gegevens pleiten ervoor, dat het syndroom van bacteriële overgroei aanleiding kan geven tot een beschadiging van het dunne-darmslijmvlies, doch ook de afwijking van de dunne darm, die aanleiding gegeven heeft tot stasis van de dunne-darminhoud, kan de oorzaak zijn van mucosa-beschadiging zoals bijvoorbeeld bij de ziekte van Crohn.

5.6. CONCLUSIES

1. De plaats van afname van dunne-darminhoud in het jejunum kan van invloed zijn op de hoogte van de bacterietellingen.
2. Uit de microscopische telling van het totaal aantal bacteriën in jejunumvocht kan niet altijd het aantal levende bacteriën voorspeld worden.
3. Bij normale personen ouder dan 60 jaar kunnen meer dan 10^8 micro-organismen per ml jejunumvocht aangetroffen worden.
4. Bij normale personen komen voornamelijk streptococci voor en strikt anaerobe bacteriën, gewoonlijk in een telling van minder dan 10^6 /ml jejunumvocht.

5. Bij personen met achloorhydrie komen significant meer bacteriën voor dan bij normale personen, doch vrijwel altijd minder dan 10^8 /ml jejunumvocht.
Gewoonlijk worden streptococci en strict anaërobe bacteriën aangetroffen, doch een enkele maal ook Enterobacteriaceae.
6. Patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie hebben aantallen en soorten bacteriën in het jejunumvocht, die niet duidelijk afwijken van die bij normale personen en bij patiënten met 'overige' aandoeningen, indien niet tevens een achloorhydrie aanwezig is.
7. Bij patiënten met het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm worden in het afwijkende darmgedeelte gewoonlijk meer dan 10^8 bacteriën per ml dunne-darminhoud gevonden.
8. Bij patiënten met het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm komen zeer significant vaker Enterobacteriaceae, met name E.coli voor dan bij normale personen en andere patiëntengroepen. Streptococci ontbreken vrijwel geheel, uitgezonderd Streptococcus faecalis. Strikt anaërobe bacteriën komen ook in hoge aantallen voor.
9. Kweken van jejunuminhoud spoort niet alle patiënten op met het syndroom van bacteriële overgroei, veroorzaakt door morfologische afwijkingen in het distale deel van de dunne darm.
10. Bepaling van ongeconjugeerde galzuren in distaal afgenomen jejunumvocht is een betrouwbare doch belastende indirecte methode om bacteriële overgroei proximale in de dunne darm aan te tonen.
11. Ongeconjugeerde galzuren worden in het jejunumvocht gewoonlijk aangetroffen bij een telling van meer dan 10^8 bacteriën per ml.
12. Bepaling van het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum na een maaltijd is een betrekkelijk sensitieve en specifieke indirecte methode om het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm op te sporen.
13. De ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest is een matig specifieke en matig sensitieve methode om het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm op te sporen, wanneer rekening gehouden wordt met de leeftijd.
14. Er is geen duidelijk verschil in de specificiteit en gevoeligheid van de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest na een meetduur van 6 uur en 8 uur.
15. Meting van ^{14}C in de faeces na orale toediening van ^{14}C -glycinecholzuur differentieert niet altijd tussen bacteriële overgroei en een gestoorde functie van de laatste ileum, althans bij een verzamelperiode van de faeces van 40 uur.
16. De glucose- H_2 -ademtest is een matig gevoelige en matig specifieke test om het syndroom van bacteriële overgroei op te sporen of uit te sluiten.

17. De bepaling van indicanuitscheiding in de 24-uurs urine is een gevoelige, doch niet erg specifieke methode om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen.
18. Een toegenomen vetexcretie in de faeces bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm hangt samen met de uitgebreidheid van de dunne-darmaandoening.
19. Het toepassen van de glucose- H_2 -ademtest en de bepaling van het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum 30 en 60 minuten na een maaltijd spoorden in dit onderzoek alle patiënten op met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm.
20. Bij personen met achloorhydrie kan naast een tekort aan intrinsic factor een verhoogd aantal Enterobacteriaceae verantwoordelijk zijn voor een gestoorde Vitamine B_{12} resorptie.
21. Immunoglobuline A in het dunne-darmvocht lijkt niet van groot belang voor het handhaven van normale aantallen en soorten bacteriën.
22. Immunoglobuline A in het dunne-darmvocht lijkt niet van groot belang om adhesie van bacteriën aan het dunne-darmepitheel te voorkomen.
23. Vlokatrofie bij patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie wordt lang niet altijd veroorzaakt door hoge bacterie-aantallen in het jejunumvocht.
24. Bacteriele overgroei in de dunne darm kan leiden tot beschadiging van de dunne-darmmucosa.

Samenvatting

Het maagdarmkanaal bevat 10^{13} - 10^{14} bacteriën, waarvan het grootste deel zich in het colon bevindt. De laatste jaren zijn strikt anaerobe kweektechnieken ter beschikking gekomen. Meer dan 99% van de faecale flora bleek alleen onder strikt anaerobe omstandigheden te groeien. De gegevens over de samenstelling van de dunne-darmflora bij normale personen worden in de literatuur vooral ontleend aan onderzoeken uit 1970 of eerder. In dit onderzoek is nagegaan, wat de samenstelling van de dunne-darmflora bij normale personen is en wat de invloed is van immunoglobulinen en maagzuur op de samenstelling van de flora. Hiertoe werden onderzocht patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie, personen met een achloorhydrie en patiënten, die op klinische en röntgenologische gronden bacteriële overgroei in de dunne darm zouden kunnen hebben.

De samenstelling van de dunne-darmflora bij normale personen is gewoonlijk onderzocht bij mensen jonger dan 60 jaar. Recent zijn er aanwijzingen gekomen, dat ook bij oudere personen zonder anatomische afwijkingen in de dunne darm bacteriële overgroei met verschijnselen van malabsorptie gevonden kan worden. Daarom werden normale personen van verschillende leeftijdsklassen onderzocht.

Bacteriële overgroei in de dunne darm kan leiden tot beschadiging van de mucosa. In dit onderzoek werd nagegaan of de vlokatrofie, die bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie soms gevonden wordt, toe te schrijven is aan bacteriële overgroei in de dunne darm. Hiertoe werd bij patiënten met het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm en bij patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie naast bacteriologisch onderzoek van de dunne-darminhoud ook scanning electronenmicroscopisch onderzoek en morfometrisch onderzoek van jejunumbiopsaten verricht. Tevens werd bij enkele patiënten met het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm het eiwitverlies via de darmwand gemeten.

Niet-invasieve methoden om het syndroom van bacteriële overgroei

in de dunne darm op te sporen differentiëren gewoonlijk niet tussen een versnelde dunne-darmpassage met onvolledige resorptie, dysfunctie van de laatste ileumlis en bacteriele overgroei in de dunne darm. Vaak wordt de ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest gebruikt om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen. Deze test duurt echter lang en het is niet goed bekend of bij oudere normale personen dezelfde waarden worden gevonden als bij jongere normale personen. Om beter te kunnen differentiëren tussen versnelde dunne-darmpassage met onvolledige resorptie, dysfunctie van de laatste ileumlis en bacteriele overgroei in de dunne darm zou ook de uitscheiding van ^{14}C in de faeces gedurende één of meer dagen nagegaan moeten worden. In dit onderzoek werd een methode ontwikkeld en beproefd om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen door het meten van het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum 30 en 60 minuten na een maaltijd. De waarde van deze methode werd vergeleken met andere indirecte methoden om het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm op te sporen: ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest, glucose- H_2 -ademtest, D-xylose-excretie in de urine, Schilling-test met toediening van intrinsic factor, indican-uitscheiding in de 24 uren urine en de vetexcretie in de faeces.

Bij normale personen werden in het proximale deel van het jejunum gewoonlijk minder dan 10^7 bacteriën per ml darmvocht gevonden. Vaak werden streptococci aangetroffen, maar ook strikt anaerobe bacteriën. Bij normale personen ouder dan 60 jaar zijn er soms meer dan 10^8 bacteriën per ml jejunumvocht aangetroffen. Patiënten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie hadden bacterie-aantallen en -soorten, die niet duidelijk afweken van die bij normale personen, tenzij tevens een achloorhydrie aanwezig was. Immunoglobulinen lijken niet van belang te zijn voor het handhaven van normale aantallen en soorten bacteriën. Personen met een achloorhydrie hadden meestal hogere aantallen bacteriën dan normale personen in het jejunumvocht, doch gewoonlijk minder dan patiënten met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm. De soorten bacteriën weken bij hen niet duidelijk af van die bij normale personen. Patiënten met het syndroom van bacteriele overgroei in de dunne darm hadden gewoonlijk meer dan 10^8 bacteriën per ml dunne-darmvocht, afgenomen ter hoogte van het afwijkende darmgedeelte. Bij hen werden significant vaker Enterobacteriaceae, met name *E. coli* gevonden, doch ook hoge aantallen strikt anaerobe bacteriën.

Scanning electronenmicroscopisch onderzoek liet geen hechting zien van bacteriën aan het dunne-darmepitheel bij patiënten met bacteriele overgroei in de dunne darm of patiënten met een idiopathische verworven

hypogammaglobulinemie. Bacteriële overgroei in de dunne darm ging bij enkele patiënten gepaard met beschadiging van de mucosa blijkens een plaatselijke partiele vlokatrofie en een verhoogd eiwitverlies via de darmwand. Bij drie van de zeven onderzochte patiënten met een idiopatische verworven hypogammaglobulinemie werd een vlokatrofie aangetroffen. Bij geen van hen was er echter sprake van bacteriële overgroei in de dunne darm.

Meting van het percentage ongeconjugeerde galzuren in het serum 30 en 60 minuten na een maaltijd bleek in dit onderzoek de meest eenvoudige en betrouwbare methode te zijn om het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm op te sporen. De specificiteit van deze methode moet echter nog getoetst worden bij een grotere groep patiënten met een versnelde dunne-darmpassage of een dysfunctie van de laatste ileumlis. Patiënten met het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm, bij wie deze test binnen de grenzen voor normale personen viel, konden worden opgespoord met de glucose- H_2 -ademtest. Beide methoden zijn weinig belastend, kortdurend en vereisen niet het gebruik van radioactief materiaal. Bepaling van het percentage ongeconjugeerde galzuren in jejunumvocht is een zeer specifieke en sensitieve doch belastende methode om bacteriële overgroei proximaal in de dunne darm op te sporen. De ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest bleek een matig gevoelige en matig specifieke methode te zijn om het syndroom van bacteriële overgroei in de dunne darm op te sporen, wanneer rekening werd gehouden met de leeftijd van de onderzochte personen.

Summary

Small intestinal bacterial overgrowth.

Influence of immunoglobulins, gastric acid and age.

Detection methods.

The gastrointestinal tract contains 10^{13} - 10^{14} bacteria, the majority of which is located in the colon. In the last few years strictly anaerobic culturing-techniques have become available. More than 99% of the faecal flora was found to grow only under strictly anaerobic conditions. The data on the composition of the small intestinal flora in literature are derived especially from publications dating back to 1970 or earlier.

In this study both the composition of the small intestinal flora of normal subjects and the influence of immunoglobulins, gastric acid and age idiopathic on the composition of the flora were examined. For this purpose patients with an idiopathic late onset hypogammaglobulinemia, achlorhydric persons and patients with a clinically and radiologically suspected bacterial overgrowth were examined.

As a rule the composition of the small intestinal flora has been investigated in people under 60. Some of the more recent publications however indicate that bacterial overgrowth with signs of malabsorption may also occur in older persons without anatomical abnormalities in the small intestine. Therefore, normal persons of different age groups were examined.

Bacterial overgrowth in the small intestine may lead to mucosal damage. In this study it was examined to what extent the villous atrophy, not seldom found in patients with an idiopathic late onset hypogammaglobulinemia, can be ascribed to small intestinal bacterial overgrowth. For this purpose in addition to bacteriological study of the small intestinal fluid jejunal biopsies of patients with a late onset hypogammaglobulinemia and patients with the small intestinal bacterial overgrowth syndrome were examined scanning-electronmicroscopically and morphometrically. Intestinal protein leakage in some patients with the bacterial overgrowth syndrome

was examined too.

Non-invasive methods of detecting bacterial overgrowth in the small intestine do not differentiate between an increased small intestinal transit time with insufficient absorption, dysfunction of the distal ileal loop and bacterial overgrowth in the small intestine. Usually the ^{14}C -glycocholate breath test will be applied in order to detect bacterial overgrowth in the small intestine. This test, however, is time-consuming and values for normal older persons are not well established. To differentiate better between an increased small intestinal transit time, dysfunction of the distal ileal loop and bacterial overgrowth in the small intestine faeces should be collected for some time. In this study a simple method for tracing bacterial overgrowth in the small intestine has been developed by determining the unconjugated bile acid content in serum, 30 and 60 minutes, respectively, after a meal. The validity of this method was compared with the following indirect methods to detect bacterial overgrowth in the small intestine: ^{14}C -glycocholate breath test, glucose- H_2 breath test, D-xylose excretion in urine, Schilling test with intrinsic factor, 24 hours urine indican excretion and faecal fat excretion.

In normal controls usually less than 10^7 bacteria per ml were found in the proximal portion of the jejunum. Streptococci were frequently found, but also strictly anaerobic bacteria. In healthy persons older than 60 years occasionally more than 10^8 bacteria per ml jejunal fluid were found

In patients with an idiopathic late onset hypogammaglobulinemia bacteria were found of which neither numbers nor species clearly differed from normal persons, unless an achlorhydria was also present. Immunglobulin A did not seem to affect bacterial number or species. Achlorhydric persons usually had higher counts in their jejunal fluid than normal persons, whereas they usually had lower counts compared to patients with the bacterial overgrowth syndrome. The bacterial species were not clearly different from those in normal persons. Patients with the bacterial overgrowth syndrome usually had more than 10^8 bacteria per ml small intestinal fluid taken from the abnormal part of the intestine. The number of Enterobacteriaceae, especially of *E.coli* was significantly higher. In addition, there was also an increased number of strictly anaerobic bacteria.

Scanning-electronmicroscopic study did not show an intimate adhesion of bacteria with the small intestinal mucosa of patients with bacterial overgrowth in the small intestine or of patients with an idiopathic late onset hypogammaglobulinemia. In some patients bacterial overgrowth in the small intestine was associated with mucosal damage. Some had locally partial villous atrophy and an increased intestinal protein

leakage. Three out of seven patients with an idiopathic late onset hypogammaglobulinemia had partial villous atrophy. None of these three had bacterial overgrowth in the small intestine.

Determining the percentage of unconjugated bile acids in serum, 30 and 60 minutes after a meal, was the most simple and reliable indirect method of detecting bacterial overgrowth. The specificity of this method, however, had to be examined in a larger number of patients with an increased small intestinal transit time or dysfunction of the distal ileal loop. Patients with the bacterial overgrowth syndrome and with test results for the percentage unconjugated bile acids in serum falling within the control range could be traced by the glucose- H_2 breath test. For patients these two methods cause little inconvenience and do not take too much time, while the use of radioactivity can be circumvented. Determining the percentage of unconjugated bile acids in jejunal fluid is a highly specific and sensitive but invasive method for detecting proximal small intestinal bacterial overgrowth.

Considering the age factor the ^{14}C -glycocholate breath test turned out to be a moderately sensitive and specific method of detecting small intestinal bacterial overgrowth syndrome

1. Savage, D.C., Interactions between the host and its microbes. In: Clarke, R.T J., Bauchop, T. eds., *Microbial ecology of the gut*. London, Academic Press, 1977; 277-310.
2. Gorbach, S.L., Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1971; 60: 1110-29.
3. Faber, K., Perniciöse Anämie bei Dunndarmstricturen. Berlin. *Klin. Wochenschr.* 1897, 34: 643-6.
4. Cameron D G., Watson, G.M., Witts L.J., The experimental production of macrocytic anemia by operations on the intestinal tract. *Blood* 1949; 4: 803-15.
5. Badenoch J., Bedford, P.D., Evans, J.R., Massive diverticulosis of the small intestine with steatorrhoea and megaloblastic anaemia. *Q. J. Med.*, 1955; XXIV (96): 321-30.
6. Simon, G.L., Gorbach, S.L., Intestinal flora in health and disease. In: Johnson L.R. ed., *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1981; 1361-80.
7. King, C.E., Toskes, P.P., Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology*, 1979; 76: 1035-55.
8. Donaldson, R.M., The relation of enteric bacterial populations to gastrointestinal function and disease. In: Sleisenger M.H., Fordtran, J.S., eds., *Gastrointestinal disease: pathology, diagnosis, management*. Philadelphia: W B. Saunders, 1978; 79-91.
9. Isaacs, P.E.T., Kim, Y.S., The contaminated small bowel syndrome. *Am. J. Med.*, 1979, 67: 1049-57.
10. Drude, R.B., Hines, C., The pathophysiology of intestinal bacterial overgrowth syndromes. *Arch. Intern. Med.*, 1980, 140: 1349-52.
11. Banwell, J.G., Kistler, L.A., Giannella, R.A., Weber, F.L., Lieber, A., Powell, D.E., Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Gastroenterology*, 1981; 80: 834-45.
12. Gorbach, S.L., Plaut, A.G., Nahas, L., Weinstein, L., Spanknebel, G., Levitan, R., Studies of intestinal microflora. II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. *Gastroenterology*, 1967; 53: 856-67.
13. Drasar, B.S., Shiner, M., McLeod G.M., Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology*, 1969; 56: 71-9.
14. Hamilton, J.D., Dyer, N.H., Dawson, A.M. et al., Assessment and significance of bacterial overgrowth in the small bowel. *Q. J. Med.*, 1970; XXXIX (154): 265-85.
15. Kalser, M.H., Cohen, R., Arteaga, I. et al., Normal viral and bacterial flora of the human small and large intestine. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 500-5 en 558-63.
16. Abrams, G.D., Bauer, H., Sprinz, H., Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. *Lab. Invest.*, 1963; 12: 355-64

17. Crabbé, P.A., Bazin, H., Eyssen, H., Heremans, J.F., The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut. *Int. Arch. Allergy*, 1968; 34: 362-75.
18. McClelland, D.B.L., Peyer's-patch-associated synthesis of immunoglobulin in germ-free, specific-pathogen-free, and conventional mice. *Scand. J. Immunol.*, 1976; 5: 909-15.
19. Tannock, G.W., Microbial interference in the gastrointestinal tract. *Asean J. Clin. Sci.*, 1981; 2: 2-34.
20. Shorter, R.G., Tomasi, T.B., Gut immune mechanisms. In: Stollerman, G.H., ed., *Advances in internal medicine*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1982; 27: 247-80.
21. Boxenbaum, H.G., Bekersky, I., Jack, M.L., Kaplan, S.A., Influence of gut microflora on bioavailability. *Drug Metab. Rev.*, 1979; 9: 259-79.
22. Lindenbaum, J., Rund, D.G., Butler, V.P., Tse-Eng, D., Saha, J.R., Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305: 789-94.
23. Hofmann, A.F., The enterohepatic circulation of bile acids in man. *Clin. Gastroenterol.*, 1977; 6: 3-24.
24. Simon, G.L., Gorbach, S.L., Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 1984, 86: 174-93.
25. Hermans, P.E., Diaz-Buxo, J.A., Stobo, J.D., Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. *Am. J. Med.*, 1976, 61: 221-37.
26. Webster, A.D.B., Kenwright, S., Ballard, J. et al., Nodular lymphoid hyperplasia of the bowel in primary hypogammaglobulinaemia: study of in vivo and in vitro lymphocyte function. *Gut*, 1977; 18: 364-72.
27. Broom, B.C., Webster, A.D.B., De La Concha, E.G., Loewi, G., Asherson, G.L., Dichotomy between immunoglobulin synthesis by cells in gut and blood of patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet*, 1975; 2: 253-6.
28. Dawson, J., Hodgson, H.J.F., Pepys, M.B., Peters, T.J., Chadwick, V.S., Immuno-deficiency, malabsorption and secretory diarrhea. *Am. J. Med.*, 1979, 67: 540-6.
29. Waldmann, T.A., Laster, L., Abnormalities of albumin metabolism in patients with hypogammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.*, 1964, 43: 1025-35.
30. Dubos, R., Schaedler, R.W., Costello, R., Hoet, P., Indigenous, normal, and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.*, 1965; 122: 67-75.
31. Finegold, S.M., Sutter, V.L., Fecal Flora in different populations, with special reference to diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1978, 31: S116-S122.
32. Van Saene, H.K.F., Van der Waaij, D., A novel technique for detecting IgA coated potentially pathogenic microorganisms in the human intestine. *J. Immunol. Methods*, 1979 30: 87-96
33. Plaut, A.G., Gorbach, S.L., Nahas, L., Weinstein, L., Spanknebel, G., Levitan, R., Studies of intestinal microflora. III. The microbial flora of human small intestinal mucosa and fluids. *Gastroenterology*, 1967, 53: 868-73.
34. Nelson, D.P., Mata, L.J., Bacterial flora associated with the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 1970; 58: 56-61.
35. Lee, F.D., Kraszewski, A., Gordon, J., Howie, J.G.R., McSeveney, D., Harland, W.A., Intestinal spirochaetosis. *Gut*, 1971; 12: 126-33.
36. Minio, F., Tonietti, G., Torsoli, A., Spontaneous spirochete infestation in the colonic mucosa of healthy men. *Rendic Gastroenterol.*, 1973; 5: 183-95.
37. Peach, S., Lock, M.R., Katz, D., Todd, I.P., Tabaqchali, S., Mucosal-associated bacterial flora of the intestine in patients with Crohn's disease and in a control group. *Gut*, 1978; 19: 1034-42.
38. Rothbaum, R., McAdams, A.J., Giannella, R., Partin, J.C., A clinicopathologic study of enterocyte-adherent *Escherichia coli*: a cause of protracted diarrhea in

- infants. *Gastroenterology*, 1982, 83: 441-54.
39. Tissier, M.H., Repartition des microbes dans l'intestin du nourrisson. *Ann. Institut Pasteur*, 1905; 19: 109-23.
40. Long, S.S., Swenson, R.M., Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. *J. Pediatr.*, 1977, 91: 298-301.
41. Bishop, R F , Anderson, C.M., The bacterial flora of the stomach and small intestine in children with intestinal obstruction. *Arch. Dis. Child.*, 1960, 35: 487-91.
42. Hentges, D.J., Fecal flora of volunteers on controlled diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1978, 31: S123-S124.
43. Attebery H.R., Sutter, V L., Finegold, S.M , Effect of partially chemically defined diet on normal human fecal flora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1972; 25: 1391-8.
44. Axelsson, C.K., Justesen, T., Studies of the duodenal and fecal flora in gastrointestinal disorders during treatment with an elemental diet. *Gastroenterology*, 1977; 72: 397-401.
45. Bornside, G H., Stability of human fecal flora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1978; 31: S141-S144.
46. Tabaqchali, S., The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1970, 6: 139-63.
47. Mackowiak, P.A., The normal microbial flora. *N. Engl. J. Med* , 1982; 307: 83-93.
48. Rolly, Liebermeister, G., Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen der Abtötungen von Bakterien in Dunndarm. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1905; 83: 415-51.
49. Florey, H W., Observations on the functions of mucus and the early stages of bacterial invasion of the intestinal mucosa. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1933; 37: 283-9.
50. Dixon, J.M.S., The fate of bacteria in the small intestine. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1960; 79: 131-40.
51. Dack, G.M., Petran, E., Bacterial activity in different levels of the intestine. *J. Infect. Dis.*, 1934; 54: 204-20.
52. Dixon, J M.S., Paulley, J.W., Bacteriological and histological studies of the small intestine of rats treated with mecamlamine. *Gut*, 1963; 4: 169-73.
53. Szurszewski, J.H., A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1969; 217: 1757-63.
54. Vantrappen, G., Janssens, J., Peeters, T.L., The migrating motor complex. *Med. Clin. North. Am.*, 1981, 65: 1311-29.
55. Scott, L.D., Cahall, D.L., Influence of the interdigestive myoelectric complex on enteric flora in the rat. *Gastroenterology*, 1982; 82: 737-45.
56. Rees, W.D.W., Leigh, R.J., Christofides, N.D., Bloom, S.R , Turnberg, L.A., Interdigestive motor activity in patients with systemic sclerosis. *Gastroenterology*, 1982; 83: 575-80.
57. Vantrappen G., Janssens, J., Hellemans, J., Ghoo, Y., The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J. Clin. Invest.*, 1977; 59: 1158-66.
58. Pearson, A.J., Brzechwa-Ajdukiewicz, A., McCarthy, C F., Intestinal pseudo-obstruction with bacterial overgrowth in the small intestine. *Am. J. Dig. Dis.*, 1969; 14: 200-5.
59. Ament, M.E., Shimoda, S.S., Saunders, D.R., Rubin, C.E., Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. *Gastroenterology*, 1972 63: 728-46.
60. Manicourt, D.H., Orloff, S., Osteomalacia complicating a blind loop syndrome from congenital megaesophagus-megaduodenum. *J. Rheumatol.*, 1979; 6: 57-64.
61. King, C.E., Toskes, P.P., Spivey, J.C., Lorenz, E., Welkos, S., Detection of small intestine bacterial overgrowth by means of a ¹⁴C-d-xylose breath test. *Gastro-*

- enterology, 1979; 77: 75-82.
62. Schuffler, M.D., Lowe M.C., Bill, A.H., Studies of idiopathic intestinal pseudo-obstruction. I. Hereditary hollow visceral myopathy: clinical and pathological studies. *Gastroenterology*, 1977; 73: 327-38.
63. Maldonado, J.E., Gregg, J.A., Green, P.A., Brown, A.L., Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am. J. Med.*, 1970; 49: 203-12.
64. Sherr, H.P., Sasaki, Y., Newman, A., Banwell, J.G., Wagner, H.N., Hendrix, T.R., Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath-analysis technic. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285: 656-61.
65. Kahn, I.J., Jeffries, G.H., Sleisenger, M.H., Malabsorption in intestinal scleroderma. *N. Engl. J. Med.*, 1966; 274: 1339-44.
66. Salen, G., Goldstein, F., Wirts, C.W., Malabsorption in intestinal scleroderma. *Ann. Intern. Med.*, 1966; 64: 834-41.
67. Meihoff, W.E., Hirschfield, J.S., Kern, F., Small intestinal scleroderma with malabsorption and pneumatosis cystoides intestinalis. *JAMA*, 1968; 204: 854-8.
68. Fromm, H., Hofmann, A.F., Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet*, 1971; 2: 621-5.
69. Farivar, S., Fromm, H., Schindler, D., Schmidt, F.W., Sensitivity of bile acid breath test in the diagnosis of bacterial overgrowth in the small intestine with and without the stagnant (blind) loop syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1979; 24: 33-40.
70. Goldstein, F., Wirts, C.W., Kowlessar, O.D., Diabetic diarrhea and steatorrhea. *Ann. Intern. Med.*, 1970; 72: 215-8.
71. Browning, G.G., Buchan, K.A., Mackay, C., The effect of vagotomy and drainage on the small bowel flora. *Gut*, 1974; 15: 139-42.
72. Farrar, W.E., O'Dell, N.M., Achord, J.L., Greer, H.A., Intestinal microflora and absorption in patients with stagnation-inducing lesions of the small intestine. *Dig. Dis.*, 1972; 17: 1065-74.
73. Anderson, C.M., Langford, R.F., Bacterial content of small intestine of children in health, in coeliac disease, and in fibrocystic disease of pancreas. *Br. Med. J.*, 1958; 1: 803-6.
74. Brooks, F.P., Powell, K.C., Cerda, J.J., Variable clinical course of adult celiac disease. *Arch. Intern. Med.*, 1966; 117: 789-94.
75. Prizant, R., Hersh, T., Floch, M.H., Jejunal bacterial flora in chronic small bowel disease. I. Celiac disease. II. Regional enteritis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970; 23: 1602-7.
76. Hines, C., Davis, W.D., Ehlers-Danlos syndrome with megaduodenum and malabsorption syndrome secondary to bacterial overgrowth. *Am. J. Med.*, 1973; 54: 539-43.
77. Frederiksen, W., Bruusgaard, A., Thaysen, E.H., Assessment of the relationship between gastric secretory capacity and jejunal bacteriology. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1973; 8: 353-9.
78. Tabaqchali, S., Hatzioannou, J., Booth, C.C., Bile-salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant-loop syndrome. *Lancet*, 1968; 2: 12-6.
79. Dellipiani, A.W., Girdwood, R.H., Bacterial changes in the small intestine in malabsorptive states and in pernicious anaemia. *Clin. Sci.*, 1964; 26: 359-74.
80. Gray, J.D.A., Shiner, M., Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut*, 1967; 8: 574-81.
81. Goldstein, F., Mandle, R.J., Schaedler, R.W., The blind-loop syndrome and its variants. *Am. J. Gastroenterol.*, 1973; 60: 255-64.
82. Krone, C.L., Theodor, E., Sleisenger, M.H., Jeffries, G.H., Studies on the pathogenesis of malabsorption. *Medicine*, 1968; 47: 89-106.
83. Drenick, E.J., Ament, M.E., Finegold, S.M., Corrodi, P., Passaro, E., Bypass entero-

- pathy. JAMA, 1976, 236: 269-72.
84. Beeken, W.L., Kanich, R.E., Microbial flora of the upper small bowel in Crohn's disease. Gastroenterology, 1973, 65: 390-7.
85. Keighley, M.R.B., Arabi, Y., Dimock, F., Burdon, D.W., Allan, R.N., Alexander-Williams, J., Influence of inflammatory bowel disease on intestinal microflora. Gut, 1978; 19: 1099-104.
86. Tandon, R.K., Bansal, R., Kapur, B.M.L., Shriniwas., A study of malabsorption in intestinal tuberculosis: stagnant loop syndrome. Am. J. Clin. Nutr., 1980; 33: 244-50.
87. Goldstein, F., Cozzolino, H.J., Wirts, C.W., Diarrhea and steatorrhea due to a large solitary duodenal diverticulum. Am. J. Dig. Dis., 1963, 8: 937-43.
88. Gorbach, S.L., Tabaqchali, S., Bacteria, bile, and the small bowel. Gut, 1969; 10: 963-72.
89. Goldstein, F., Wirts, C.W., Salen, G., Mandle, R.J., Diverticulosis of the small intestine. Am. J. Dig. Dis., 1969; 14: 170-81.
90. Paulk, E.A., Farrar, W.E., Diverticulosis of the small intestine and megaloblastic anemia. Am. J. Med., 1964, 37: 473-80.
91. Tabaqchali, S., Booth, C.C., Jejunal bacteriology and bile-salt metabolism in patients with intestinal malabsorption. Lancet, 1966; 2: 12-5.
92. Parkin, D.M., Cussons, D.J., Rooney, P. et al., Evaluation of the 'breath test' in the detection of bacterial colonisation of the upper gastrointestinal tract. Lancet, 1972; 2: 777-80.
93. Sherwood, W.C., Goldstein, F., Haurani, F.I., Wirts, C.W., Studies of the small-intestinal bacterial flora and of intestinal absorption in pernicious anemia. Am. J. Dig. Dis., 1964; 9: 416-25.
94. Parkin, D.M., McClelland, D.B.L., O'Moore, R.R., Percy-Robb, I.W., Grant, I.W.B., Shearman, D.J.C., Intestinal bacterial flora and bile salt studies in hypogammaglobulinaemia. Gut, 1972; 13: 182-8.
95. Broido, P.W., Gorbach, S.L., Nyhus, L.M., Microflora of the gastrointestinal tract and the surgical malabsorption syndromes. Surg. Gynecol. Obstet., 1972; 103: 449-60.
96. Cash, R.A., Music, S.I., Libonati, J.P., Snyder, M.J., Wenzel, R.P., Hornick, R.B., Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. J. Infect. Dis., 1974; 129: 45-52.
97. Nalin, D.R., Rhead, J., Rennels, M. et al., Cannabis, hypochlorhydria, and cholera. Lancet, 1978, 2: 859-62.
98. Greenlee, H.B., Gelbart, S.M., DeOrto, A.J., Francescatti, D.S., Paez, J., Reinhardt, G.F., The influence of gastric surgery on the intestinal flora. Am. J. Clin. Nutr., 1977; 30: 1826-33.
99. Leifson, E., New culture media based on sodium desoxycholate for isolation of intestinal pathogens and for enumeration of colon bacilli in milk and water. J. Pathol. Bacteriol., 1935; 40: 581-99.
100. Floch, M.H., Binder, H.J., Filburn, B., Gershengoren, W., The effect of bile acids on intestinal microflora. Am. J. Clin. Nutr., 1972, 25: 1418-26.
101. Floch, M.H., Gershengoren, W., Diamond, S., Hersh, T., Cholic acid inhibition of intestinal bacteria. Am. J. Clin. Nutr., 1970, 23: 8-10.
102. Binder, H.J., Filburn, B., Floch, M., Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. Am. J. Clin. Nutr., 1975, 28: 119-25.
103. Floch, M.H., Gershengoren, W., Elliott, S., Spiro, H.M., Bile acid inhibition of the intestinal microflora — a function for simple bile acids? Gastroenterology, 1971; 61: 228-33.
104. Shimada, K., Sutter, V.L., Finegold, S.M., Effect of bile and desoxycholate on Gram-negative anaerobic bacteria. Appl. Microbiol., 1970, 20: 737-41.

105. Percy-Robb, I.W., Collee, J.G., Bile acids. a pH dependent antibacterial system in the gut? *Br. Med. J.*, 1972, 3: 813-5
106. Lewis, R., Gorbach, S., Modification of bile acids by intestinal bacteria. *Arch. Intern. Med.*, 1972, 130: 545-9
107. Williams, R.C., Showalter, R., Kern, F., In vivo effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria. *Gastroenterology*, 1975; 69: 483-91.
108. Kroon, B.B.R., Wereldsma, J.C.J., Kooy, P., Herkomst van bacterien in gal, een prospectief bacteriologisch onderzoek. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1980, 124: 413-8.
109. Lai A Fat, R F M, McClelland, D.B.L., van Furth, R., In vitro synthesis of immunoglobulins, secretory component, complement and lysozyme by human gastrointestinal tissues. I. Normal tissues. *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, 23: 9-19.
110. Variyam, E.P., Hoskins, L.C., Mucin degradation in human colon ecosystems. *Gastroenterology*, 1981, 81: 751-8.
111. Moore, W.E.C., Holdeman, L.V., Identification of anaerobic bacteria. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1972, 25: 1306-13.
112. Freter, R., Interactions between mechanisms controlling the intestinal microflora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974, 27: 1409-16.
113. Freter, R., Brickner, H., Botney, M., Cleven, D., Aranki, A., Mechanisms that control bacterial populations in continuous-flow culture models of mouse large intestinal flora. *Infect. Immun.*, 1983, 39: 676-85
114. Wolin, M.J., Metabolic interactions among intestinal microorganisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974, 27: 1320-8.
115. Prizant, R., Whitehead, J.S., Kim, Y.S., Short chain fatty acids in rats with jejunal blind loops. I. Analysis of SCFA in small intestine, cecum, feces, and plasma. *Gastroenterology*, 1975, 69: 1254-64.
116. Byrne, B.M., Dankert, J., Volatile fatty acids and aerobic flora in the gastrointestinal tract of mice under various conditions. *Infect. Immun.*, 1979; 23: 559-63.
117. Koopman, J.P., Stadhouders, A.M., De Boer, H., De darmflora van de muis. *Tijdschr. Diergeneesk.*, 1981, 106: 748-55.
118. Chernov, A.J., Doe, W.F., Gompertz, D., Intrajejunal volatile fatty acids in the stagnant loop syndrome. *Gut*, 1972, 13: 103-6.
119. Ikari, N.S., Kenton, D.M., Young, V.M., Interaction in the germfree mouse intestine of colicinogenic and colicin-sensitive microorganisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, 130: 1280-4.
120. Chretien, J.H., Garagusi, V.F., Current management of fungal enteritis. *Med. Clin. North. Am.*, 1982, 66: 675-87.
121. Gorbach, S.L., Spanknebel, G., Weinstein, L., Plaut, A.G., Nahas, L., Levitan, R., Studies of intestinal microflora. VIII. Effect of lincomycin on the microbial population of the human intestine. *J. Infect. Dis.*, 1969; 120: 298-304.
122. Remington, J.S., Schimpff, S.C., Please don't eat the salads. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304: 433-5.
123. van der Waaij, D., Berghuis, J.M., Lekkerkerk, J.E.C., Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. *J. Hyg., Camb.* 1972; 70: 605-10.
124. Dickman, M.D., Chappelka, A.R., Schaedler, R.W., The microbial ecology of the upper small bowel. *Am. J. Gastroenterol.*, 1976, 65: 57-62.
125. Hamilton, I., Worsley, B.W., Cobden, I., Cooke, E.M., Shoesmith, J.G., Axon, A.T.R., Simultaneous culture of saliva and jejunal aspirate in the investigation of small bowel bacterial overgrowth. *Gut*, 1982, 23: 847-53.
126. Rudell, W.S.J., Axon, A.T.R., Findlay, J.M., Effect of cimetidine on the gastric bacterial flora. *Lancet*, 1980, 1: 672-4.

127. Muscroft, T.J., Burdon, D.W., Youngs, D.J., Keighley, M.R.B., Cimetidine is unlikely to increase formation of intragastric N-nitroso-compounds in patients taking a normal diet. *Lancet*, 1981, 1: 408-10.
128. Giannella, R.A., Broitman, S.A., Zamcheck, N., Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut*, 1972, 13: 251-6.
129. Gorbach, S.L., On the intestinal flora. *Gastroenterology*, 1969, 57: 231-2.
130. Bentley, D.W., Nichols, R.L., Condon, R.E., Gorbach, S.L., The microflora of the human ileum and intraabdominal colon: results of direct needle aspiration at surgery and evaluation of the technique. *J. Lab. Clin. Med.*, 1972, 79: 421-9.
131. van Outryve, M., Huybrechts, W., Blaauw, A.M., de Weerd, G.A., Beke, R., Barbier, F., Jejunal bile salts and microflora in patients with partial gastrectomy. *Am. J. Gastroenterol.*, 1978, 69: 550-8.
132. Moore, W.E.C., Holdeman, L.V., Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl. Microbiol.*, 1974, 27: 961-79.
133. King, C.E., Toskes, P.P., Guilarte, T.R., Lorenz, E., Welkos, S.L., Comparison of the one-gram d-(¹⁴C)xylose breath test to the (¹⁴C)bile acid breath test in patients with small-intestine bacterial overgrowth. *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25: 53-8.
134. Drasar, B.S., Hill, M.J., The distribution of bacterial flora in the intestine. In: *Human intestinal flora*. London: Academic Press, 1974: 38-40.
135. Tedesco, F.J., Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med. Clin. North. Am.*, 1982, 66: 655-64.
136. Freter, R., Abrams, G.D., Aranki, A., Patterns of interaction in gnotobiotic mice among bacteria of a synthetic 'normal' intestinal flora. In: Heneghan, J.P., ed., *Germfree research*. New York: Academic Press, 1973: 429-33.
137. van der Waaij, D., Heidt, P.J., Intestinal bacterial ecology in relation to immunological factors and other defense mechanisms. In: Hambraeus, L., Hanson, L.Å., McFarlane, H., eds., *Food and immunology*. Stockholm: Almqvist & Wiksell International, 1977: 133-41.
138. Hazenberg, M., Een studie over muizen met een autochtone en een humane darmflora. Rotterdam: Bronder-Offset. University of Rotterdam, 1979, 91 pp. Dissertation.
139. Savage, D.C., Defining the gastrointestinal microflora of laboratory mice. The indigenous, normal, and autochthonous microbiota. In: Hill, B.F., general chairman in Symposium of the International Committee on Laboratory Animals: Defining the laboratory animal, 1969, April 8-11. Washington D.C.: National Academy of Sciences, 1971: 60-77.
140. Savage, D.C., Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1977; 31: 107-33.
141. Schimpff, S.C., Young, V.M., Greene, W.H., Vermeulen, G.D., Moody, M.R., Wiernik, P.H., Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77: 707-14.
142. van der Waaij, D., Kolonisatie-resistentie van het maagdarmkanaal, nieuwe wegen voor de infectiepreventie in ziekenhuizen. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1979; 123: 273-6.
143. Abrams, G.D., Microbial effects on mucosal structure and function. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, 30: 1880-6.
144. Hentges, D.J., Freter, R., In vivo and in vitro antagonism of intestinal bacteria against shigella flexneri. *J. Infect. Dis.*, 1962, 110: 30-7.
145. Koopman, J.P., Mullink, J.W.M.A., Prins, R.A., Welling, G.W., Hectors, M.P.C., Association of germfree mice with intestinal microfloras obtained from 'normal' mice. *Lab. Anim.*, 1982, 16: 59-64.
146. Sprinz, H., Morphological response of intestinal mucosa to enteric bacteria and its implication for sprue and Asiatic cholera. *Gastroenterology*, 1962; 21: 57-64.

147. Klipstein, F.A., Goetsch, C.A., Engert, R.F., Short, H.B., Schenk, E.A., Effect of monocontamination of germfree rats by enterotoxigenic coliform bacteria. *Gastroenterology*, 1979; 76, 341-8.
148. Wijesinha, S.S., Steer, H.W., Studies of the immunoglobulin-producing cells of the human intestine: the defunctioned bowel. *Gut*, 1982; 23: 211-4.
149. Parrott, D.M.V., The gut as a lymphoid organ. *Clin. Gastroenterol.*, 1976; 5: 211-28.
150. Thomas H.C., Jewell, D.P., Immunological defence of the gastrointestinal tract. In: *Clinical gastrointestinal immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980: 20-37.
151. Guy-Grand, D., Griscelli, C., Vassalli, P., The mouse gut T lymphocyte, a novel type of T cell. *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1661-77.
152. Ferguson A., Parrott, D.M.V., Growth and development of 'antigen-free' grafts of foetal mouse intestine. *J. Pathol.*, 1972; 106: 95-101.
153. Bienenstock J., Befus, A.D., Some thoughts on the biologic role of immunoglobulin A. *Gastroenterology*, 1983, 84: 178-85.
154. Mestecky, J., McGhee, J.R., Arnold, R.R., Michalek, S.M., Prince, S.J., Babb, J.L., Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigen. *J. Clin. Invest.*, 1978, 61: 731-7.
155. Halsey, J.F., Johnson, B.H., Cebra, J.J., Transport of immunoglobulins from serum into colostrum. *J. Exp. Med.*, 1980; 151: 767-72.
156. Glass, R.I., Svennerholm, A.M., Stoll, B.J. et al., Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 308: 1389-92.
157. Gordon, H.A., Bruckner-Kardoss, E., Effect of normal microbial flora on intestinal surface area. *Am. J. Physiol.*, 1961; 201: 175-8.
158. Lesher, S., Walburg, H.E., Sacher, G.A., Generation cycle in the duodenal crypt cells of germ-free and conventional mice. *Nature*, 1964; 202: 884-6.
159. Koopman, J.P., Kennis, H.M., Influence of normal mouse intestinal bacteria on caecal weight in mice. *Z. Versuchstierkd*, 1980, 22: 224-9.
160. Heneghan, J.B., Influence of microbial flora on xylose absorption in rats and mice. *Am. J. Physiol.*, 1963, 205: 417-20.
161. Wintrobe, M.M., Lee, G.R., Boggs, D.R., Bithell, T.C., Athens, J.W., Foerster, J., Miscellaneous causes of vitamin K deficiency. In: *Clinical hematology*. 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1975: 1204-5.
162. Badenoch, J., The blind loop syndrome. In: Jones, F.A., ed., *Modern trends in gastroenterology*. London: Butterworth, 1958: 231-42.
163. Anderson, I.H., Levine, A.S., Levitt, M.D., Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 304: 891-2.
164. Roediger, W.E.W., Nutrition of the colonic mucosa. In: Truelove, S.C., Willoughby, C.P., eds, *Topics in gastroenterology 7*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979: 281-7.
165. Bacon, J.F., Shenfield, G.M., Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives. *Br. Med. J.*, 1980; 1: 293.
166. Dossetor, J., Drug interactions with oral contraceptives. *Br. Med. J.*, 1975; 467-8.
167. Scheline, R.R., Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. *Pharmacol. Rev.*, 1973; 25: 451-523.
168. Donaldson, R.M., Studies on the pathogenesis of steatorrhea in the blind loop syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1965; 44: 1815-25.
169. Scott, A.J., Khan, G.A., Partial biliary obstruction with cholangitis producing a blind loop syndrome. *Gut*, 1968; 9: 187-92.
170. Sciarretta, G., Diagnosis of blind-loop syndrome by X-ray/breath-hydrogen test. *Lancet*, 1977; 1: 310-1.

171. Jones, E A , Craigie, A., Tavill, A.S., Franglen, G., Rosenoer, V M , Protein metabolism in the intestinal stagnant loop syndrome. *Gut*, 1968, 9: 466-9.
172. Gracey, M., Intestinal absorption in the 'contaminated small-bowel syndrome'. *Gut*, 1971, 12: 403-10.
173. Kern, L., Bacterial contamination syndrome of the small bowel. *Clin. Gastroenterol.*, 1979; 8: 397-401.
174. Giannella, R A., Broitman, S.A., Zamcheck, N., Vitamin B₁₂ uptake by intestinal microorganism: mechanism and relevance to syndromes of intestinal bacterial overgrowth. *J. Clin. Invest.*, 1971, 50: 1100-7.
175. Roberts, S.H., James, O., Jarvis, E.H., Bacterial overgrowth syndrome without 'blind loop': a cause for malnutrition in the elderly. *Lancet*, 1977; 2: 1193-5.
176. Greelee, H.B., Vivit, R., Paez, J., Dietz, A., Bacterial flora on the jejunum following peptic ulcer surgery. *Arch. Surg.*, 1971; 102: 260-5.
177. Drasar, B.S., Shiner, M., Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut*, 1969; 10: 812-9.
178. Hoffbrand, A.V., Tabaqchali, S., Booth, C.C., Molin, D L., Small intestinal bacterial flora and folate status in gastrointestinal disease. *Gut*, 1971; 12: 27-33
179. Pedersen, L., Arnfred, T , Thaysen, E.H., Rapid screening of increased bile acid deconjugation and bile acid malabsorption by means of the glycine-I-(¹⁴C) cholyglycine assay. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1973; 8: 665-72
180. Schuffler, M.D., Rohrmann, C.A., Chaffee, R.G., Brand, D L., Delaney, J.H., Young, J.H., Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Medicine*, 1981; 60: 173-96.
181. Rosenberg, I.H., Hardison, W.G., Bull, D.M., Abnormal bile-salt patterns and intestinal bacterial overgrowth associated with malabsorption. *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276: 1391-7.
182. Brown, W.R., Butterfield, D., Savage, D., Tada, T., Clinical, microbiological, and immunological studies in patients with immunoglobulin deficiencies and gastrointestinal disorders. *Gut*, 1972; 13: 441-9.
183. Hersh, T , Floch, M.H., Binder, H.J., Conn, H.O , Prizont, R., Spiro, H.M., Disturbance of the jejunal and colonic bacterial flora in immunoglobulin deficiencies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970; 23: 1595-1601
184. Ament, M.E., Ochs, H.D., Davis, S.D., Structure and function of the gastrointestinal tract in primary immunodeficiency syndromes, a study of 39 patients. *Medicine*, 1973; 52: 227-48.
185. Bhat, P., Shantakumari, S., Rajan, D., et al., Bacterial flora of the gastrointestinal tract in southern indian control subjects and patients with tropical sprue. *Gastroenterology*, 1972; 62: 11-21.
186. Martini, G.A., Phear, E.A., Ruebner, B., Sherlock, S., The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin. Sci.*, 1956; 16: 35-51.
187. Halsted, J.A., Lewis, P.M., Gasster, M., Absorption of radioactive vitamin B₁₂ in the syndrome of megaloblastic anemia associated with intestinal stricture or anastomosis. *Am. J. Med.*, 1956; 20: 42-52.
188. Wirts, C.W., Goldstein, F., Studies of the mechanism of postgastrectomy steatorrhea. *Ann. Intern. Med.*, 1963; 58: 25-36.
189. Pearce, V.R., The importance of duodenal diverticula in the elderly. *Postgrad. Med. J.*, 1980; 56: 777-80.
190. Krishnamurthy, S , Kelly, M M , Rohrmann, C.A., Schuffler, M.D., Jejunal diverticulosis. *Gastroenterology*, 1983, 85: 538-47.
191. Phillips, J H.C., Jejunal diverticulosis. *Br. J. Surg.*, 1953; 40: 350-4.
192. Cooke, W T., Cox, E.V., Fone, D.J., Meynell, M J., Gaddie, R., The clinical and

- metabolic significance of jejunal diverticula. *Gut*, 1963, 115-31.
193. Yap, S.H., Hafkenschied, J.C.M., van Tongeren, J.H.M., Trijbels, J.M.F., Rate of synthesis of albumin in relation to serum levels of essential amino acids in patients with bacterial overgrowth in the small bowel. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1974, 4: 279-84.
 194. Northfield, T.C., Drasar, B.S., Wright, J.T., Value of small intestinal bile acid analysis in the diagnosis of the stagnant loop syndrome. *Gut*, 1973, 14: 341-7.
 195. Goldstein, F., Mechanisms of malabsorption and malnutrition in the blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 1971; 61: 780-4.
 196. Baldwin, R.L., Energy metabolism in anaerobes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970; 23: 1508-13.
 197. Dawson, A.M., Isselbacher, K.J., Bell, V.M., Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations on the role of bile salts. *J. Clin. Invest.*, 1960; 39: 730-40.
 198. Schiffer, L.M., Faloon, W.W., Chodos, R.B., Lozner, E.L., Malabsorption syndrome associated with intestinal diverticulosis. *Gastroenterology*, 1962, 42: 63-8.
 199. Toskes, P.P., Giannella, R.A., Jervis, H.R., Rout, W.R., Takeuchi, A., Small intestinal mucosal injury in the experimental blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 1975, 68: 1193-203.
 200. Perera, D.R., Weinstein, W.M., Rubin, C.E., Small Intestinal Biopsy. *Hum. Pathol.*, 1975; 6: 157-217.
 201. Gracey, M., Papadimitriou, J., Bower, G., Ultrastructural changes in the small intestines of rats with self-filling blind loops. *Gastroenterology*, 1974, 67: 646-51.
 202. Wehman, H.J., Lifshitz, F., Teichberg, S., Effects of enteric microbial overgrowth on small intestinal ultrastructure in the rat. *Am. J. Gastroenterol.*, 1978; 70: 249-58.
 203. Berg, N.O., Dahlqvist, A., Lindberg, T., Norden, Å., Correlation between morphological alterations and enzyme activities in the mucosa of the small intestine. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1973, 8: 703-12.
 204. Rutgeerts, L., Mainguet, P., Tytgat, G., Eggermont, E., Enterokinase in contaminated small-bowel syndrome. *Digestion*, 1974; 10: 249-54.
 205. Gracey, M., Burke, V., Thomas, J.A., Stone, D.E., Effect of microorganisms isolated from the upper gut of malnourished children on intestinal sugar absorption in vivo. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1975, 28: 841-5.
 206. Giannella, R.A., Rout, W.R., Toskes, P.P., Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 1974; 67: 965-74.
 207. Jonas, A., Krishnan, C., Forstner, G., Pathogenesis of mucosal injury in the blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 1978, 75: 791-5.
 208. Mazzacca, G., Musella, S., Andria, G., D'Agostino, L., Cimino, L., Budillon, G., Brush border peptidases and arylamidases in the experimental blind loop syndrome of the rat. *Acta Hepatogastroenterol.*, 1977, 24: 364-7.
 209. Klipstein, F.A., Schenk, E.A., Enterotoxigenic intestinal bacteria in tropical sprue II. Effect of the bacteria and their enterotoxins on intestinal structure. *Gastroenterology*, 1975; 68: 642-55.
 210. King, C.E., Toskes, P.P., Protein-losing enteropathy in the human and experimental rat blind-loop syndrome. *Gastroenterology*, 1981; 80: 504-9.
 211. Hofmann, A.F., Clinical implications of physicochemical studies on bile salts. *Gastroenterology*, 1965; 48: 484-94.
 212. Kim, Y.S., Spritz, N., Blum, M., Terz, J., Sherlock, P., The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. *J. Clin. Invest.*,

213. Schneider, R.E., Viteri, F.E., Luminal events of lipid absorption in protein-calorie malnourished children; relationship with nutritional recovery and diarrhea. I. Capacity of the duodenal content to achieve micellar solubilization of lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974; 27: 777-87.
214. Lewis, B., Tabaqchali, S., Panveliwalla, D., Wootton, I.D.P., Serum-bile-acids in the stagnant-loop syndrome. *Lancet*, 1969, 1: 219-20.
215. Mallory, A., Savage, D., Kern, F., Smith, J.G., Patterns of bile acids and microflora in the human small intestine I. Bile acids. *Gastroenterology*, 1973; 64: 26-33.
216. Garbutt, J.T., Heaton, K.W., Lack, L., Tyor, M.P., Increased ratio of glycine- to taurine-conjugated bile salts in patients with ileal disorders. *Gastroenterology*, 1969; 56: 711-20.
217. Curtis, K.J., Prizont, R., Kim, Y.S., Protein digestion and absorption in the blind loop syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1979; 24: 929-33.
218. Aarbakke, J., Schjonsby, H., Value of urinary simple phenol and indican determinations in the diagnosis of the stagnant loop syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1976; 11: 409-14.
219. Neale, G., Gompertz, D., Schjonsby, H., Tabaqchali, S., Booth, C.C., The metabolic and nutritional consequences of bacterial overgrowth in the small intestine. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1972; 25: 1409-17.
220. Bampoe, V., Avigad, S., Sapsford, R.J., Shiner, M., Lactase degradation by human enteric bacteria. *Lancet*, 1979, 2: 125-7.
221. Gracey, M., Burke, V., Oshin, A., Barker, J., Glasgow, E.F., Bacteria, bile salts, and intestinal monosaccharide malabsorption. *Gut*, 1971, 12: 683-92.
222. Gray, G.M., D-xylose absorption-excretion test (intestinal stages). In: Sleisenger, M.H., Fordtran, J.S., eds., *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1978; 278.
223. Goldstein, F., Criden, L.E., Jenner, E.R., Wirts, C.W., Bacterial utilization of d-xylose. *Gastroenterology*, 1965, 48: 818-9.
224. Cook, G.C., Breath hydrogen after oral xylose in tropical malabsorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, 33: 555-60.
225. Dolmans, W.M.V., H₂-excretie in de uitademingslucht bij koolhydraatmalabsorptie. Meppel, Krips Repro. University of Nijmegen. Dissertation, 1978, 171 p.
226. Bjørnelli, A., Jenssen, E., Measurement of pulmonary hydrogen (H₂) and H₂ diffusion from the small bowel and the colon. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1980; 15: 817-23.
227. Bond, J.H., Levit, M.D., Use of pulmonary hydrogen (H₂) measurements to quantitate carbohydrate absorption. *J. Clin. Invest.*, 1972, 51: 1219-25.
228. Watson, G.M., Cameron, D.G., Witts, L.J., Experimental macrocytic anaemia in the rat. *Lancet*, 1948, 2: 404-8.
229. Burkholder, P.R., Microbiological studies on materials which potentiate oral vitamin B₁₂ therapy in Addisonian anemia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1952, 39: 322-31.
230. Brugge, W.R., Goff, J.S., Allen, N.C., Podell, E.R., Allen, R.H., Development of a dual label Schilling test for pancreatic exocrine function based on the differential absorption of cobalamin bound to intrinsic factor and R protein. *Gastroenterology*, 1980; 78: 937-49.
231. Doig, A., Girdwood, R.H., The absorption of folic acid and labelled cyanocobalamin in intestinal malabsorption. *Q. J. Med.*, 1960, XXIX (115): 333-74.
232. Schjonsby, H., Hofstad, T., Effect of bacteria on intestinal uptake of vitamin B₁₂. II. The consequences of in vitro preincubation of B₁₂ with pure bacterial populations. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1972, 7: 353-9.
233. Giannella, R.A., Broitman, S.A., Zamcheck, N., Competition between bacteria

- and intrinsic factor for vitamin B₁₂: implications for vitamin B₁₂ malabsorption in intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*, 1972, 62: 255-60.
234. Welkos, S.L., Toskes, P.P., Baer, H., Smith, G.W., Importance of anaerobic bacteria in the cobalamin malabsorption of the experimental rat blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 1981, 80: 313-20.
 235. Brandt, L.J., Bernstein, L.H., Wagle, A., Production of vitamin B₁₂ analogues in patients with small-bowel bacterial overgrowth. *Ann. Intern. Med.*, 1977; 87: 546-51.
 236. Giannella, R.A., Toskes, P.P., Gastrointestinal bleeding and iron absorption in the experimental blind loop syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1976; 29: 754-7.
 237. Brandtzaeg, P., Baklien, K., Immunoglobulin-producing cells in the intestine in health and disease. *Clin. Gastroenterol.*, 1976; 5: 251-69.
 238. Bienenstock, J., The physiology of the local immune response. In: Asquith, P., ed., *Immunology of the gastrointestinal tract*. Edinburgh, Churchill & Livingstone, 1979: 3-13.
 239. Goodacre, R., Davidson, R., Singal, D., Bienenstock, J., Morphologic and functional characteristics of human intestinal lymphoid cells isolated by a mechanical technique. *Gastroenterology*, 1979; 76: 300-8.
 240. Bookman, M.A., Bull, D.M., Characteristics of isolated intestinal mucosal lymphoid cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1979; 77: 503-10.
 241. MacDermott, R.P., Franklin, G.O., Jenkins, K.M., Kodner, I.J., Nash, G.S., Weinrieb, I.J., Human intestinal mononuclear cells. I. Investigations of antibody-dependent, lectin-induced, and spontaneous cell-mediated cytotoxic capabilities. *Gastroenterology*, 1980; 78: 47-56.
 242. MacDermott, R.P., Bragdon, M.J., Jenkins, K.M., Franklin, G.O., Shedlofsky, S., Kodner, I.J., Human intestinal mononuclear cells. II. Demonstration of a naturally occurring subclass of T cells which respond in the allogeneic mixed leukocyte reaction but do not effect cell-mediated lympholysis. *Gastroenterology*, 1981; 80: 748-57.
 243. Bartnik, W., Remine, S.G., Chiba, M., Thayer, W.R., Shorter, R.G., Isolation and characterization of colonic intraepithelial and lamina propria lymphocytes. *Gastroenterology*, 1980; 78: 976-85.
 244. Ferguson, A., Intraepithelial lymphocytes of the small intestine. *Gut*, 1977, 18: 921-37.
 245. Meuwissen, S.G.M., Feltkamp-Vroom, T.M., Brutel de la Rivière, A., von dem Borne, A.E.G.K., Tytgat, G.N., Analysis of the lympho-plasmacytic infiltrate in Crohn's disease with special reference to identification of lymphocyte-subpopulations. *Gut*, 1976; 17: 770-80.
 246. Katz, A.J., Rosen, F.S., Gastrointestinal complications of immunodeficiency syndromes. In: CIBA foundation symposium 46. *Immunology of the gut*. Amsterdam, Elsevier-Excerpta Medica, 1976: 243-61.
 247. Husband, A.J., Gowans, J.L., The origin and antigen-dependent distribution of IgA-containing cells in the intestine. *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1146-60.
 248. Tomasi, T.B., Larson, L., Challacombe, S., McNabb, P., Mucosal immunity: the origin and migration patterns of cells in the secretory system. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1980; 65: 12-9.
 249. Davies, A., An investigation into the serological properties of dysentery stools. *Lancet*, 1922, 2: 1009-12.
 250. Burrows, W., Elliott, M.E., Havens, I., Studies on immunity to Asiatic cholera. IV. The excretion of coproantibody in experimental enteric cholera in the guinea pig. *J. Infect. Dis.*, 1947; 81: 261-81.
 251. McClelland, D.B.L., Samson, R.R., Parkin, D.M., Shearman, D.J.C., Bacterial agglutination studies with secretory IgA prepared from human gastrointestinal

- secretions and colostrum. *Gut*, 1972; 13: 450-8.
252. McClelland, D.B.L., Bacterial and viral infections of the gastrointestinal tract. In: Asquith, P., ed., *Immunology of the gastrointestinal tract*. Edinburgh, Churchill & Livingstone, 1979: 214-45.
 253. Anonymous, Oral vaccines for enteric infections. (Editorial.) *Lancet*, 1983; 1: 509-10.
 254. Brandtzaeg, P., Fjellanger, I., Gjeruldsen, S.T., Absorption of immunoglobulin A onto oral bacteria in vivo. *J. Bacteriol.*, 1968, 96: 242-9.
 255. Williams, R.C., Gibbons, R.J., Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science*, 1972; 177: 697-9.
 256. Freter, R., Parameters affecting the association of vibrios with the intestinal surface in experimental cholera. *Infect. Immun.*, 1972, 6: 134-41.
 257. Walker, W.A., Isselbacher, K.J., Intestinal antibodies, *N. Engl. J. Med.*, 1977; 297: 767-73.
 258. Buckley, R.H., Dees, S.C., Correlation of milk precipitins with IgA deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1969; 281: 465-9.
 259. Elson, C.O., Heck, J.A., Strober, W., T-cell regulation of murine IgA synthesis. *J. Exp. Med.*, 1979; 149: 632-43.
 260. Thomas, H.C., Parrott, D.M.V., The induction of tolerance to a soluble protein antigen by oral administration. *Immunology*, 1974; 27: 631-9.
 261. Swarbrick, E.T., Stokes, C.R., Soothill, J.F., Absorption of antigens after oral immunisation and the simultaneous induction of specific systemic tolerance. *Gut*, 1979; 20: 121-5.
 262. Walker, W.A., Isselbacher, K.J., Bloch, K.J., Intestinal uptake of macromolecules. II. Effect of parenteral immunization. *J. Immunol.*, 1973; 111: 221-6.
 263. Bradfield, J.W.B., Control of spillover. The importance of Kupffer-cell function in clinical medicine. *Lancet*, 1974; 2: 883-6.
 264. Bleumink, E., Food allergy and the gastrointestinal tract. In: Asquith, P., ed., *Immunology of the gastrointestinal tract*. Edinburgh, Churchill & Livingstone, 1979. 195-213.
 265. Brown, W.R., Lee, E.M., Radioimmunologic measurements of naturally occurring bacterial antibodies. I. Human serum antibodies reactive with *Escherichia coli* in gastrointestinal and immunologic disorders. *J. Lab. Clin. Med.*, 1973; 82: 125-36.
 266. Van Saene, H.K.F., Pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Tielt, Lannoo: University of Groningen, 1982. 163 pp. Dissertation.
 267. Lindberg, A.A., Weintraub, A., Nord, C.A., The humoral antibody response to *Bacteroides fragilis* infections in humans. *Scand. J. Inf. Dis. Suppl.*, 1979, 19: 46-51.
 268. Anonymous, Antigen absorption by the gut. (Editorial.) *Lancet*, 1978; 2: 715-7.
 269. Triger, D.R., Cynamon, M.H., Wright, R., Studies on the hepatic uptake of antigen. I. Comparison of inferior vena cava and portal vein routes of immunization. *Immunology*, 1973; 25: 941-50.
 270. Waldmann, T.A., Broder, S., Blaese, R.M., Durm, M., Blackman, M., Strober, W., Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinaemia. *Lancet*, 1974, 2: 609-13.
 271. Amman, A.J., Fudenberg, H.H., Immuno deficiency diseases. In: Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.V., eds., *Basic and clinical immunology*. Los Altos, California, Lang Med. Publ., 1978: 396.
 272. Tytgat, G.N., Huibregtse, K., Schellekens, P.T.A., Feltkamp-Vroom, T.H., Clinical and immunologic observations in a patient with late onset immunodeficiency. *Gastroenterology*, 1979, 76: 1458-65.

273. Hughes, W.S., Cerda, J.J., Holtzapple, P., Brooks, F.P., Primary hypogammaglobulinemia and malabsorption. *Ann. Intern. Med.*, 1971; 74: 903-10.
274. Oldham, G., Platts-Mills, T.A.E., Chalmers, D.M., Webster, A.D.B., A quantitative method for measuring in vitro synthesis of IgA and IgG by human rectal mucosa: studies on normal controls and patients with hypogammaglobulinaemia. *Immunology*, 1979; 37: 661-8.
275. Choi, Y.S., Biggar, W.D., Good, R.A., Biosynthesis and secretion of immunoglobulins by peripheral-blood lymphocytes in severe hypogammaglobulinaemia. *Lancet*, 1972; 1: 1149-52.
276. Waldmann, T.A., Broder, S., Krakauer, R., et al., The role of suppressor cells in the pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia and the immuno-deficiency associated with myeloma. *Fed. Proc.*, 1976; 35: 2067-72.
277. Siegal, F.P., Siegal, M., Good, R.A., Suppression of B-cell differentiation by leukocytes from hypogammaglobulinemic patients. *J. Clin. Invest.*, 1976; 58: 109-22.
278. Tytgat, G.N., Huibregtse, K., Schellekens, P.T.A., Feltkamp-Vroom, T.M., Immunological and gastrointestinal manifestations of immunodeficiency. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1978; XLI: 255-63.
279. Cooper, M.D., Lawton, A.R., Bockman, D.E., Agammaglobulinaemia with B lymphocytes. Specific defect of plasma-cell differentiation. *Lancet*, 1971; 2: 791-5.
280. Haenel, H., Human normal and abnormal gastrointestinal flora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970; 23: 1433-9.
281. Thadepalli, H., Lou, M.A., Bach, V.T., Matsui, T.K., Mandal, A.K., Microflora of the human small intestine. *Am. J. Surg.*, 1979; 138: 845-50.
282. Macy, J.M., Yu, I., Caldwell, C., Hungate, R.E., Reliable sampling method for analysis of the ecology of the human alimentary tract. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1978; 35: 113-20.
283. Challacombe, D.N., Richardson, J.M., Anderson, C.M., Bacterial microflora of the upper gastrointestinal tract in infants without diarrhoea. *Arch. Dis. Child.*, 1974; 49: 264-9.
284. Rasmussen, S.N., Nielsen, O.H., Jacobsen, I.E., Lave, J., Justesen, T., Tube for sampling of uncontaminated small-bowel juice. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1983; 18: 359-63.
285. Rasmussen, S.N., Nielsen, O.H., Justesen, T., Jacobsen, I.E., Lave, J., Magid, E., Comparison of an open and a closed tube system for collection of jejunal juice. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1983; 18: 353-7.
286. Buchanan, R.E., Gibbons, N.E., eds., *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1974, 8th ed.
287. Holdeman, L.V., Cato, E.P., Moore, W.E.C., *Anaerobic laboratory manual* Virginia Polytechnic Institute and State University. Virginia, Blacksburg, 1977, 4th ed.
288. Holloway, Y., Dankert, J., Identification of anaerobes on the Minitek system, compared to a conventional system. *Zentralbl. Bakteriol. (Orig. A)*, 1979; 245: 324-31.
289. Koopman, J.P., Kennis, H.M., Influence of diluting fluids and exposure to the air on the viability of the anaerobic bacterial flora of the mouse cecum, *Z. Versuchstierkd.*, 1982, 24: 250-6.
290. Hentges, D.J., Maier, B.R., Theoretical basis for anaerobic methodology. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1972; 25: 1299-305.
291. Rolfe, R.D., Hentges, D.J., Barrett, J.T., Campbell, B.J., Oxygen tolerance of human intestinal anaerobes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977; 30: 1762-9.
292. Aranki, A., Syed, S.A., Kenney, E.B., Freter, R., Isolation of anaerobic bacteria from human gingiva and mouse cecum by means of a simplified glove box procedure. *Appl. Microbiol.*, 1969; 17: 568-76.

293. Koopman, J.P., van Oeveren, J.P., Janssen, F.G.J., Use of combusted natural gas to cultivate the anaerobic bacterial flora from the cecum contents of mice. *Appl. Microbiol.*, 1973; 26: 584-8.
294. Dowell, V.R., Comparison of techniques for isolation and identification of anaerobic bacteria. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1972; 25: 1335-43.
295. Hepner, G.W., Hofmann, A.F., Thomas, P.J., Metabolism of steroid and amino acid moieties of conjugated bile acids in man. I. Cholyglycine. *J. Clin. Invest.*, 1972; 51: 1889-97.
296. Fromm, H., Thomas, P.J., Hofmann, A.F., Sensitivity and specificity in tests of distal ileal function: prospective comparison of bile acid and vitamin B₁₂ absorption in ileal resection patients. *Gastroenterology*, 1973; 64: 1077-90.
297. De Groot, R., van den Berg, J.W.O., van Blankenstein, M., Frenkel, M., Hörchner, P., Wilson, J.H.P., Early and late deconjugation of bile acids in disorders of the small intestine. *Neth. J. Med.*, 1976; 19: 267-71.
298. Roda, A., Roda, E., Aldini, E., et al., Determination of ¹⁴CO₂ in breath and ¹⁴C in stool after oral administration of choly-1-(¹⁴C)glycine: clinical application. *Clin. Chem.*, 1977; 23: 2127-32.
299. Roller, R.J., Kern, F., Minimal bile acid malabsorption and normal bile acid breath tests in cystic fibrosis and acquired pancreatic insufficiency. *Gastroenterology*, 1977; 72: 661-5.
300. Scarpello, J.H.B., Sladen, G.E., Appraisal of the ¹⁴C-glycocholate acid test with special reference to the measurement of faecal ¹⁴C excretion. *Gut*, 1977; 18: 742-8.
301. Thaysen, E.H., Diagnostic value of the ¹⁴C-cholyglycine breath test. *Clin. Gastroenterol.*, 1977; 6: 227-45.
302. Rutgeerts, P., Disorders of bile acid metabolism in Crohn's disease. Leuven: Acco. Dissertation, 1981; 129 p.
303. Holden, R.J., Mills, P., Craig, L., et al., Bacterial contamination of the small bowel in the elderly. *Lancet*, 1978; 1: 502-3.
304. Vantrappen, G., Bacterial overgrowth syndrome without blind loop. *Lancet*, 1978, 1: 338.
305. Lauterburg, B.H., Newcomer, A.D., Hofmann, A.F., Clinical value of the bile acid breath test. *Mayo Clin. Proc.*, 1978; 53: 227-33.
306. Caspary, W.F., Reimold, W.V., Klinische Bedeutung des ¹⁴C-Glykocholat-Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik bei Erkrankungen mit gesteigerter Dekonjugation von Gallensäuren. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1976; 101: 353-60.
307. van Blankenstein, M., van der Bergh, J.W.O., Delnez, H., Meerwaldt, J.D., Het meten van ileumfunctie met ⁷⁵Se-HCAT. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1982; 126: 2323-4.
308. James O.F.W., Agnew, J.E., Bouchier, I.A.D., Assessment of the ¹⁴C-glycocholic acid breath test. *Br. Med. J.*, 1973; 3: 191-5.
309. Hepner, G.W., Increased sensitivity of the cholyglycine breath test for detecting ileal dysfunction. *Gastroenterology*, 1975; 68: 8-16.
310. Drasar, B.S., Hill, M.J., Shiner, M., The deconjugation of bile salts by human intestinal bacteria. *Lancet*, 1966; 1: 1237-8.
311. Levitt, M.N., Lasser, R.B., Schwartz, J.S., Bond, J.H., Studies on a flatulent patient. *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: 260-2.
312. Metz, G., Drasar, B.S., Gassull, M.A., Jenkins, D.J.A., Blendis, L.M., Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet*, 1976; 1: 668-9.
313. Bjørneklett, A., Jenssen, E., Relationships between hydrogen (H₂) and methane (CH₄) production in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982; 17: 985-92.
314. Schjomsby, H., Drasar, B.S., Tabaqchali, S., Booth, C.C., Uptake of vitamin B₁₂ by intestinal bacteria in the stagnant loop syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.*,

315. Fordtran, J.S., Scroggie, W.B., Polter, D.E., Colonic absorption of tryptophan metabolites in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 1964; 64: 125-32.
316. McEvoy, A., Dutton, J., James, O.F.W., Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of occult malabsorption in the elderly. *Br. Med. J.*, 1983, 287: 789-93.
317. Haex, A.J.C., Seeder, W.A., Webbers, J.P.P., Ervaringen met een apparaat voor multiële zuigbiopsieën in het maagdarmkanaal. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1963; 107: 783-7.
318. Griffiths, M.H., Mallinson, A., A furnace for combustion of biological material containing tritium and carbon-14 labeled compounds. *Anal. Biochem.*, 1968; 22: 465-73.
319. Setchell, K.D.R., Lawson, A.M., Blackstock, E.J., Murphy, G.M., Diurnal changes in serum unconjugated bile acids in normal man. *Gut*, 1982; 23: 637-42.
320. Almé, B., Bremmelgaard, A., Slovall, J., Thomassen, P., Analysis of metabolic profiles of bile acids in urine using a lipophilic anion exchanger and computerized gas-liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Lipid. Res.*, 1977; 18: 339-62.
321. Goto, J., Kato, H., Saruta, Y., Nambara, T., Separation and determination of bile acids in human bile by high-performance liquid chromatography. *J. Liq. Chromatogr.*, 1980; 3: 991-1003.
322. Reiner, M., Cheung, H.L., Xylose (test). In: Meites, S., ed., *Standard methods of clinical chemistry*. New York, Academic Press, 1965, 5th ed., 257.
323. Schilling, R.F., Intrinsic factor studies. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, 42: 860-6.
324. Muting, D., Burgard, H.J., Zur quantitativen Bestimmung von Indican in Urin und Serum. *Z. Klin. Chem.*, 1965; 3: 46-9.
325. van de Kamer, J.H., ten Bokkel Huinink, H., Weyers, H A , Rapid method for the determination of fat in faeces. *J. Biol. Chem.*, 1949; 177: 347-55.
326. Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F., Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965; 2: 235-54.
327. Brown, W.R., Nonimmunoglobulin precipitin lines between intestinal fluids and antisera in immunodiffusion studies: an explanation for their occurrence and how they can be avoided. *J. Lab. Clin. Med.*, 1971, 77: 326-34.
328. Thomas, B.T., Watson, W.A., Biggs, H.G., Albumin standards and measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chem. Acta.*, 1971; 31: 87-96.
329. Taylor, C.R., Immunoperoxidase techniques. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1978; 102: 113-20.
330. Cluysenaer, O.J.J., Schillings, P.H.M., van Tongeren, J.H.M., Mucosal lesions and malabsorption in celiac sprue. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1982; 4: 425-9.
331. Bayliss, C.E., Turner, R.J., Examination of organisms associated with mucin in the colon by scanning electron microscopy. *Micron*, 1982; 13: 35-40.
332. van Tongeren, J.H.M., Reichert, W.J., Kamphuis, T.M., The quantitative estimation of gastrointestinal protein loss, using ⁵¹Cr-labelled plasma proteins. *Clin. Chim. Acta.*, 1966; 14: 42-8.
333. Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S.G., Richmond, W., Fu, P.C., Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.*, 1974, 20: 470-5.
334. Hashim, S.A., Shuttringer, G.R , Rapid determination of tocopherol in macro- and microquantities of plasma. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1966; 19: 137-45.
335. Dabek, J.T., Harkonon, M., Wahlroos, O., Adlercreutz, H., Assay for 25-hydroxy-vitamin D₂ and 25-hydroxy-vitamin D₃ by 'high performance' liquid chromatography. *Clin. Chem.*, 1981, 27: 1346-51.
336. van Kampen, E.J., Zijlstra, W.G., Standardization of hemoglobinometry. II. The hemoglobincyanide methode. *Clin. Chim. Acta*, 1961, 6: 538-44.

337. Rumke, L., Bezemer, P.D., Methoden voor de bepaling van normale waarden. II. Nieuwe methoden. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1972; 116: 1559-68.
338. Zegers, B.J.M., Maertzdorf, W.J., van Loghem, E., et al., Kappa-chain deficiency. N. Engl. J. Med., 1976, 294: 1026-30.
339. Dolmans, W.M.V., van Oeveren, J.P., van Tongeren, J.H.M., De bepaling van waterstofgas in de uitademingslucht voor het opsporen van stoornissen in de resorptie van koolhydraten. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1983, 128: 670-5.
340. Jonas, A., Avigad, S., Diver-Haber, A., Katznelson, D., Disturbed fat absorption following infectious gastroenteritis in children. J. Pediatr. 1979; 95: 366-72.
341. Bjørneklett, A., Fausa, O., Midtvedt, T., Bacterial overgrowth in jejunal and ileal disease. Scand. J. Gastroenterol., 1983, 18: 289-98.
342. Hislop, I.G., Hofmann, A.F., Schoenfield, L.J., Jejunal absorption of free and conjugated bile acids in man. J. Clin. Invest. (Abstract), 1967, 46: 1070.
343. Schalm, S.W., van Berge Henegouwen, G.P., Hofmann, A.F., Cowen, A.E., Turcotte, D.J., Radioimmunoassay of bile acids: development, validation and preliminary application of an assay for conjugates of dehydroxycholic acid. Gastroenterology, 1977; 73: 285-91.
344. LaRusso, N., Korman, M.G., Hofmann, N.E., Hofmann, A.F., Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids. N. Engl. J. Med., 1974, 291: 689-92.
345. Ponz de Leon, M., Murphy, G.M., Dowling, R.H., Physiological factors influencing serum bile acid levels. Gut, 1978, 19: 32-9.
346. Aldini, R., Roda, A., Festi, D., et al., Diagnostic value of serum primary bile acids in detecting bile acid malabsorption. Gut, 1982; 23: 829-34.
347. De Barros, S.G., Balistreti, W.F., Soloway, R.D., Weiss, S.G., Miller, P.C., Soper, K., Response of total and individual serum bile acids to endogenous and exogenous bile acid input to the enterohepatic circulation. Gastroenterology, 1982, 82: 647-52.
348. Tillman, R., King, C., Toskes, P., Continued experience with the xylose breath test: evidence that the small bowel culture as the gold standard for bacterial overgrowth may be tarnished. Gastroenterology (Abstract), 1981; 80: 1304.
349. Plaut, A.G., Keonil, P., Immunoglobulins in human small intestinal fluid. Gastroenterology, 1969, 56: 522-30.
350. Bull, D.M., Bienenstock, J., Tomasi, T.B., Studies on human intestinal immunoglobulin A. Gastroenterology, 1971, 60: 370-80.
351. Jones, E.G., Beeken, W.L., Roessner, K.D., Brown, W.R., Serum and intestinal fluid immunoglobulins and jejunal IgA secretion in Crohn's disease. Digestion, 1976, 14: 12-9.
352. Samson, R.R., McClelland, D.B.L., Shearman, D.J.C., Studies on the quantitation of immunoglobulin in human intestinal secretions. Gut, 1973; 14: 616-26.
353. Richman, L.K., Brown, W.R., Immunochemical characterization of IgM in human intestinal fluids. J. Immunol., 1977, 119: 1515-9.
354. Savage, D.C., Blumershtine, R.V.H., Surface-surface associations in microbial communities populating epithelial habitats in the murine gastrointestinal ecosystem: scanning electron microscopy. Infect. Immun., 1974, 10: 240-50.
355. Corazza, G.R., Bonvicini, F., Frazzoni, M., Gatto, M., Gasbarrini, G., Observer variation in assessment of jejunal biopsy specimens. Gastroenterology, 1982; 83: 1217-22.
356. Ament, M.E., Rubin, C.E., Relation of giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. Gastroenterology, 1972, 62: 216-26.

Ziektegeschiedenissen van patienten met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie

Nr 41 (1004202 OP) vanaf haar 40e jaar had patiente recidiverende luchtweginfecties, waarvan tweemaal een pneumonie. Op 42-jarige leeftijd had zij een passagère malabsorptiesyndroom. Patiente had toen diarree met een vetabsorptie van 91%, een ernstige ijzergebreksanemie (Hb 4,0 mmol/l) door een gestoorde absorptie van ijzer, en een gestoorde Schilling-test met een uitscheiding van ^{57}Co -vitamine B₁₂ in de 48-uurs urine van 4,8% ondanks gelijktijdige orale toediening van intrinsic factor. Zij was de enige patiente met een idiopathische verworven hypogammaglobulinemie, waarbij nooit een Giardiasis vastgesteld kon worden.

Nr 42 (2305331 BE): vanaf zijn 22e jaar had patient in wisselende mate diarree. Op 35-jarige leeftijd werd wegens toename van de diarree en vermagering uitvoerig onderzoek verricht. Hierbij werd voor het eerst een hypogammaglobulinemie vastgesteld. Er bleek een vetabsorptie te zijn van 74%. Er was een achloorhydrie. Na behandeling met antibiotica verdween de diarree en nam zijn gewicht toe. Sindsdien wordt patient periodiek behandeld met antibiotica, die wat de soort betreft maandelijks gewisseld moet worden. De laatste jaren heeft patient alleen lichte recidiverende luchtweginfecties.

Nr. 43 (1504312 BO). vanaf haar 40e jaar had patiente recidiverende luchtweg- en urineweginfecties. Op 44-jarige leeftijd kreeg zij pijnklachten in de buik, enige diarree en gewichtsverlies. Er was een ijzergebreksanemie van 6,5 mmol/l met positieve testen voor occult bloedverlies in de ontlasting. De resorptie van vitamine B₁₂ was licht gestoord met een excretie in de 48-uurs urine van 12,6% van de oraal toegediende dosis ^{57}Co -vitamine B₁₂ ondanks gelijktijdige toediening van intrinsic factor. De xylose-resorptie was normaal. De vetresorptie was 82%. Er was een indi-

canurie van 1160 mg/24 uur. Patiënte had een pentagastrine refractaire achloorhydrie. Röntgenologisch onderzoek van de dunne darm toonde een stenoserend proces aan in het jejunum (1975). Bij laparotomie werd een maligne diffuus histiocytair lymfoom in het jejunum verwijderd. Hierna kreeg patiënte een abdominale bestraling met 3000 rad. Sindsdien heeft patiënte alleen recidiverende luchtweginfecties. De maagzuurproductie na stimulatie met pentagastrine is weer normaal geworden.

Nr. 44 (0307191 GE): op 38-jarige leeftijd kreeg patiënt pleuritis. Op 46-jarige leeftijd had hij een meningitis. Sindsdien heeft hij recidiverende bronchopneumonieën.

Nr. 45 (2007381 DR): vanaf zijn 20e-25e jaar had patiënt perioden van volumineuze brijige ontlasting twee- tot driemaal per dag. In de loop van deze jaren daalde het gewicht met 12 kg. Op 29-jarige leeftijd ontwikkelde zich een ijzergebreksanemie met een hemoglobine van 5,6 mmol/l. De xylosetest was toen gestoord met een waarde van 3,5 g en het serum foliumzuur was verlaagd tot 2 nmol/l (normaal 7-26). Het jejunumbiopt toonde een subtotale vlokatrofie. In de faeces werd *Giardia lamblia* gevonden. Het hemoglobinegehalte normaliseerde zich na orale ijzertherapie en de Giardiasis werd met succes bestreden. Een later gegeven glutenvrij dieet gaf geen verbetering van de vlokatrofie. Zijn gewicht is niet toegenomen. Wel is zijn defaecatiefrequentie verminderd vanaf zijn 42e jaar tot 1x per drie dagen. Hij heeft drie- tot viermaal per jaar bronchitis en recidiverende sinusitiden.

Nr. 46 (2904541 WY): op zijn 19e jaar kreeg patiënt een dubbelzijdige otitis media. Vanaf zijn 20e jaar heeft hij recidiverende bronchopneumonieën. Op 22-jarige leeftijd kreeg hij pijnklachten in de buik en brijige ontlasting een- tot tweemaal per dag. Er is dan een vetresorptie van 85%, een gestoorde xylosetest en een verlaagd foliumzuurgehalte in het bloed. De Schilling-test was ongestoord. Op 23- en 27-jarige leeftijd had hij opnieuw een periode met diarree, waarbij in de ontlasting *Giardia lamblia* werd gevonden.

Nr. 47 (2103431 KW): vanaf zijn 11e jaar had patiënt recidiverende luchtweginfecties en sinusitiden. Op zijn 15e jaar werd voor het eerst een hypogammaglobulinemie vastgesteld. Patiënt heeft geen perioden met verschijnselen van malabsorptie doorgemaakt.

Nr. 48 (0308561 ON): op 9-jarige leeftijd had patiënt meningitis.

Sindsdien heeft hij recidiverende otitiden, sinusitiden en lichte luchtweginfecties. Hij heeft geen perioden met verschijnselen van malabsorptie doorgemaakt.

Ziektegeschiedenissen van de 'overige' patienten

Nr 51 (1204142 HE): op 55-jarige leeftijd onderging patiente een operatie volgens Wertheim wegens een portiocarcinoom, gevolgd door een radiumimplantatie. Op 67-jarige leeftijd kreeg zij een ernstige ijzergebreksanemie met positieve reactie op occult bloed in de faeces. Het vitamine B₁₂-gehalte in het serum was sterk verlaagd tot 70 pmol/l (normaal 225-600). Röntgenologisch onderzoek van de dunne darm en het colon vertoonden geen afwijkingen, evenals het endoscopisch onderzoek van het bovenste deel van de tractus digestivus. Uiteindelijk werd een proeflaparotomie verricht, waarbij in het proximale deel van de dunne darm multiple bloedende ulceraties werden gevonden. Histologisch paste het beeld bij een bestralingsenteritis. Bacteriologisch onderzoek van het jejunumvocht en de overige onderzoeken zijn vóór de operatie gedaan.

Nr 52 (1112391 LA): van jongs af aan had patient een trage defaecatie. Op 39-jarige leeftijd onderging hij een laparotomie wegens een dikke-darmileus door geïmpacteerde faeces in het sigmoid met proximaal hiervan een sterk gedilateerd colon. Eén maand na deze laparotomie onderging hij opnieuw een buikoperatie wegens strengileus van de dunne darm, waarbij 60 cm van de dunne darm werd verwijderd. Vanaf zijn 41e jaar had patient snel een vol gevoel in de bovenbuik, soms gevolgd door braken van etensresten. Endoscopisch onderzoek van het bovenste deel van de tractus digestivus toonde geen afwijkingen aan. Op 42-jarige leeftijd werd een dubbelloops AP op het colon descendes aangelegd wegens een ileus door geïmpacteerde faeces in het sigmoid. Een dunne-darmpassage op 43-jarige leeftijd toonde geen afwijkingen. Wel bereikt de bariumpap binnen 5 minuten het coecum. De dunne-darmfoto's werden gemaakt in de periode van het bacteriologisch onderzoek van de dunne-darminhoud en de overige onderzoeken. Patient had in deze periode nog een dubbelloops AP op het colon descendens.

Nr. 53 (2012511 S): op 23-jarige leeftijd onderging patient een B11 resectie wegens een ulcus duodeni. Op 30-jarige leeftijd kreeg patient pijnklachten periumbilicaal, vooral na de maaltijd, en vermagerde hij 3 kg in negen maanden. Zijn ontlasting kwam twee- tot driemaal per dag en was

normaal gevormd Endoscopisch onderzoek van het bovenste deel van de tractus digestivus toonde geen afwijkingen aan Röntgenologisch onderzoek van de dunne darm liet evenmin afwijkingen zien, doch de bariumpap bereikte wel binnen 8 minuten het coecum. Dit röntgenologisch onderzoek van de dunne darm werd verricht in de periode van het bacteriologisch onderzoek van het jejunumvocht en de overige onderzoeken

Nr 54 (1611312 SA) vanaf 33-jarige leeftijd had patiente een insuline-afhankelijke diabetes mellitus Op 47-jarige leeftijd werd een gluten-gevoelige spruw vastgesteld. Zij volgde de dieetvoorschriften slecht op Op 50-jarige leeftijd vermagerde zij 10 kg in één jaar en had zij volumineuze frequente ontlasting, 10x per dag Dunne-darmfoto's toonden geen afwijkingen. Patiente had geen maag-, darm- of galwegoperaties ondergaan.

Nr 55 (2010192 VE) vanaf haar 37ste jaar klaagde patiente in wisselende mate over diarree gepaard gaande met buikkrampen Nu en dan had zij een verhoogde indicanuitscheiding in de urine. Endoscopisch onderzoek van het bovenste deel van de tractus digestivus toonde geen afwijkingen. Een enteroclyse, colonfoto en dunne-darmbiopt waren evenmin afwijkend Patiente onderging geen maag-, darm- of galwegoperatie Mogelijk maakte zij misbruik van laxantia

Nr. 56 (0205511 VE) op 28-jarige leeftijd onderging patient een ileocoecalresectie wegens een dunne-darmperforatie e.c.i. Op 30-jarige leeftijd klaagde hij over buikkrampen en volumineuze frequente ontlasting. Er was sprake van laxantiamisbruik (bisacodyl)

Ziektegeschiedenissen van patienten met verdenking op bacteriele overgroei in de dunne darm

Nr 61 (1403161 IE): op 55-jarige leeftijd werd de diagnose sclerodermie gesteld en werd een wijde atone oesophagus gevonden Op 60-jarige leeftijd kreeg patient een melk-alkalisyndroom na gebruik van Rennies[®] wegens pyrosis bij een refluxoesophagitis Op 61-jarige leeftijd kreeg hij last van buikkrampen en diarree en vermagerde hij 10 kg Een enteroclyse onderzoek van de dunne darm (fig 1) toonde gedilateerde jejunum- en ileumlussen. De klachten verminderden na toediening van antibiotica en zijn gewicht nam wat toe Op 64-jarige leeftijd had patient opnieuw toenevend last van buikkrampen, 'sub'-ileusaanvallen en diarree en vermagerde hij 12 kg ondanks antibiotica. Een Schilling-test was toen normaal Een



Fig. 1.

glucose- H_2 -ademtest toonde een sterke toename van de H_2 concentratie in de uitademingslucht van 190 ppm. Een ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest was sterk gestoord met een cumulatieve excretie van $^{14}CO_2$ in de uitademingslucht gedurende 8 uur van 26,6%. Het cholesterolgehalte was verlaagd tot 3,7 mmol/l, evenals het vitamine-E-gehalte met een waarde van 18,3 $\mu\text{mol/l}$. Het vitamine-A-gehalte was minder dan 0,1 $\mu\text{mol/l}$ (normaal 0,5-1,75). De vetexcretie bedroeg 11,2 g/dag. De D-xylosetest was gestoord met een excretie van 1,3 g in de 5-uurs urine. Gezien de onmogelijkheid om de voedingstoestand door voeding per os enigszins op peil te houden, werd begonnen met parenterale voeding thuis. Tijdens het onderzoek werd patiënt al anderhalf jaar parenteraal gevoed.



Fig. 2.

Nr. 62 (2903111 ST): op 65-jarige leeftijd kreeg patiënt last van braken, buikpijn en borborygmi na het eten. Hij vermagerde 13 kg. De defaecatie kwam 2x per dag en was normaal gevormd. Een Schilling-test was normaal, evenals een D-xylosetest. De ^{14}C -glycinecholzuur-ademtest was sterk gestoord, evenals de glucose- H_2 -ademtest. Er was een steatorroe van 20 g/dag. Een enteroclyse-onderzoek toonde sterk uitgezette ileum- en jejunumlussen aan (fig. 2). Er was een wijde en atone slokdarm (fig. 3). Na toediening van tetracycline afgewisseld met Flagyl[®] verminderden de buikpijnklachten en de steatorroe en nam zijn gewicht 17 kg toe. Op 67-jarige leeftijd kreeg patiënt last van tetanie-aanvallen en was het serum-calciumgehalte gedaald tot 1,13 mmol/l (normaal 2,33-2,55). Het fosfaatgehalte bedroeg 0,89 mmol/l (normaal 0,9-1,30). Het magnesiumgehalte was sterk verlaagd tot een waarde van 0,18 mmol/l (normaal 0,80-0,95), evenals het kaliumgehalte tot 2,60 mmol/l (normaal 3,8-4,6). De alkalische fosfatase-activiteit was licht verhoogd tot 131 μl (normaal minder dan 100 μl). Na parenterale toediening van electrolyten en wisseling van antibioticum werden bovengenoemde electrolytstoornissen gecorrigeerd. Sindsdien wordt patiënt met zeer goed resultaat behandeld met orale suppletie van vitamine D en calcium en afwisselend tetracycline en Flagyl[®].



Fig. 3.

Nr. 63 (1704151 BE): vanaf 49-jarige leeftijd klaagde patiënt over krampen in de buik en borborygmi na het eten. De defaecatie kwam 1x per dag en was normaal gevormd. Op 52-jarige leeftijd onderging patiënt een laparotomie wegens ileusverschijnselen. Hierbij werden uitgezette darmlussen gevonden zonder duidelijke oorzaak. Op 53-jarige leeftijd kreeg hij meer pijnklachten in de buik en borborygmi, vooral na het eten en soms gevolgd door misselijkheid en braken van etensresten. De ontlastingsfrequentie bedroeg dan twee- tot driemaal per dag en de faeces was brijig. Patiënt vermagerde niet. Een Schilling-test viel normaal uit, evenals de

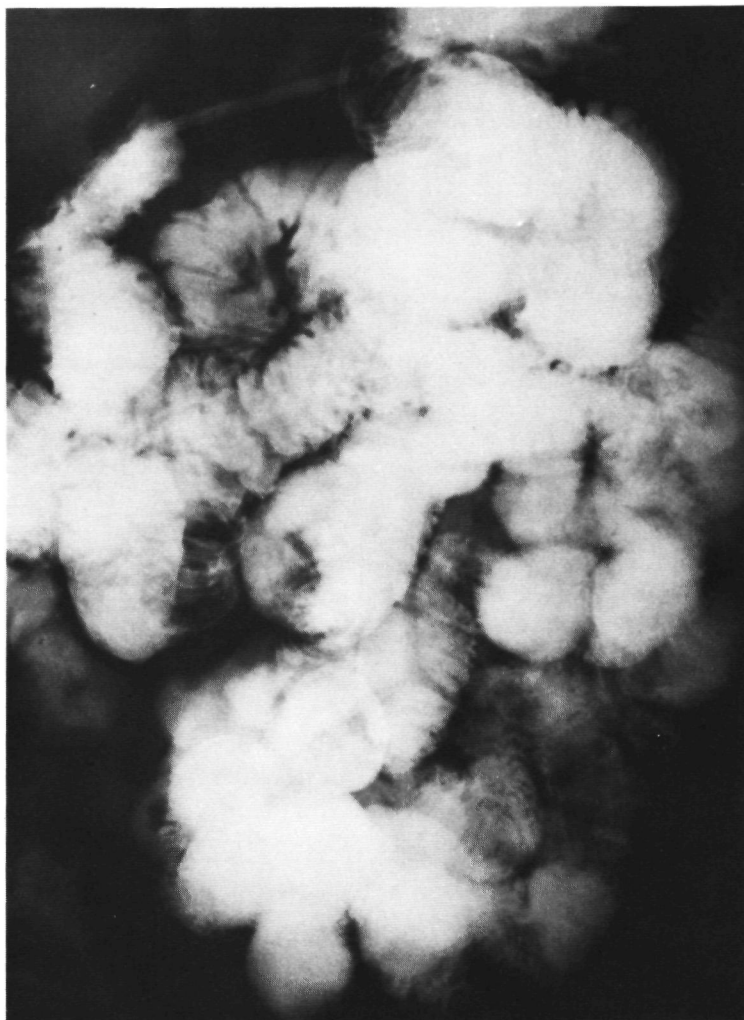


Fig. 4.

D-xylosetest. Het albuminegehalte was verlaagd tot 33 g/l (normaal meer dan 38). Er was een duidelijke indicanurie, variërend van 686-1152 mmol/24 uur (normaal 180-480). Het serum cholesterolgehalte was normaal. Een dunne-darmpassage liet gedilateerde dunne-darmlussen zien, passend bij een chronische idiopatische intestinale pseudo-obstructie (fig. 4). Sindsdien werd patiënt incidenteel behandeld met antibiotica met tijdelijk een gunstig effect op zijn buikklachten en defaecatie. Op 61-jarige leeftijd voelde patient zich toenemend moe, vermagerde 5 kg en had hij een wisselend defaecatiepatroon van normaal tot waterdun, twee- tot driemaal per

dag. Er was een gestoorde Schilling-test, ook met intrinsic factor. De excretie van ^{57}Co -vitamine B12 was 9,4% in de 48-uurs urine. De D-xylose-test was eveneens gestoord met een excretie in de urine van 3,7 g in 5 uur. De glucose- H_2 -ademtest was eveneens gestoord. Er was een normale vetabsorptie van 98,6%. Een kweek van proximaal in het jejunum afgenomen dunne-darmvocht toonde 4×10^8 bacteriën/ml. Endoscopisch onderzoek van de maag in 1977 laat prepylorisch een ulcus aan de kleine curvatuurzijde zien. Dit bleek een ulcerend, slijmvormend adenocarcinoom te zijn, waarvoor patiënt een BII resectie ondergaat. Sindsdien houdt hij nog wel wat pijnklachten in de buik en borborygmi na het eten, doch hij is niet vermagerd en de defaecatie is normaal. Hij gebruikt geen onderhoudsdosering antibiotica.

Nr. 64 (0602152 ST): op 66-jarige leeftijd werd patiënte toenevend moe. Zij had geen buikpijn en was niet vermagerd. Wel had zij nogal was rommelingen in de buik na het eten. De ontlasting kwam 2x per dag en wat normaal gevormd. Het hemoglobinegehalte bleek verlaagd te zijn tot 5,0 mmol/l (normaal 7,8-9,9). Het serumijzergehalte was sterk verlaagd met een waarde van 2,8 $\mu\text{mol/l}$ (normaal 10-25) en de TYBC was verhoogd tot 82 $\mu\text{mol/l}$ (normaal 45-75). De faecesreacties op occult bloed waren positief. Een enteroclyse-onderzoek toonde een uitgebreide diverticulosis van het jejunum en het ileum aan (fig. 5). De colonfoto liet ook divertikels zien in het sigmoïd en enkele divertikels verspreid elders in het colon. Na toediening van antibiotica normaliseerde zich het hemoglobinegehalte en werden de reacties op occult bloedverlies in de faeces negatief.

Nr. 65 (2806041 KO): Op 61-jarige leeftijd onderging patiënt een BI resectie wegens een ulcus duodeni en op 67-jarige leeftijd een BII resectie met truncalc vagotomie wegens een anastomose ulcus. In het daaropvolgende jaar vermagerde hij 3 kg en ontstonden klachten over frequente brijige ontlasting tot 8x per dag. Er ontwikkelde zich oedeem aan de onderbenen. De vetexcretie bedroeg 20 g/dag (normaal ≤ 6), en het serumalbumine 28 g/l (normaal > 38). Een botboring toonde osteomalacie aan. Een maagdarmpassage liet een trage passage van contrast zien, waarbij de bariumpap pas na 6 uur het coecum bereikte. Patiënt werd behandeld met een melkvrij dieet, calcium en vitamine D. Op 72-jarige leeftijd voelde hij zich toenemend moe en had hij snel een vol gevoel na het eten. Hij vermagerde 7 kg en had diarree, waarbij faeceshoeveelheden van 210-945 g/dag werden geproduceerd. Er bestond een anemie met een hemoglobinegehalte van 6,2 mmol/l (normaal 8,7-10,9). Het vitamine- B_{12} -gehalte was 85 pmol/l (normaal 225-600). Er was een duidelijke indicanurie van 900



Fig. 5.

$\mu\text{mol}/24$ uur (normaal 180-480) en de vetabsorptie was verminderd tot 89% (normaal 95% of meer). De Schilling-test met toediening van intrinsic factor was normaal. Er was een achloorhydrie. Een kweek van proximaal in het jejunum afgenomen dunne-darmvocht bracht meer dan 10^8 micro-organismen/ml jejunumvocht op. Sindsdien werd patiënt behandeld met Flagyl[®] afgewisseld met Vibramycine[®]. Zijn gewicht nam weer toe, de ontlasting kwam 2x per dag en was dan normaal gevormd.

Nr. 66 (1404111 VO): op 70-jarige leeftijd kreeg patiënt last van een opgezet gevoel in de bovenbuik met klotsende geluiden. Dit verminderde na braken. Zijn gewicht nam 32 kg in 9 maanden af. De defaecatiefrequentie nam af van 1x per 2 dagen tot 1x per 6 dagen. Zijn laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek staan vermeld in tabel 3.5. Er blijkt een achloorhydrie te bestaan, ook na toediening van pentagastrine.

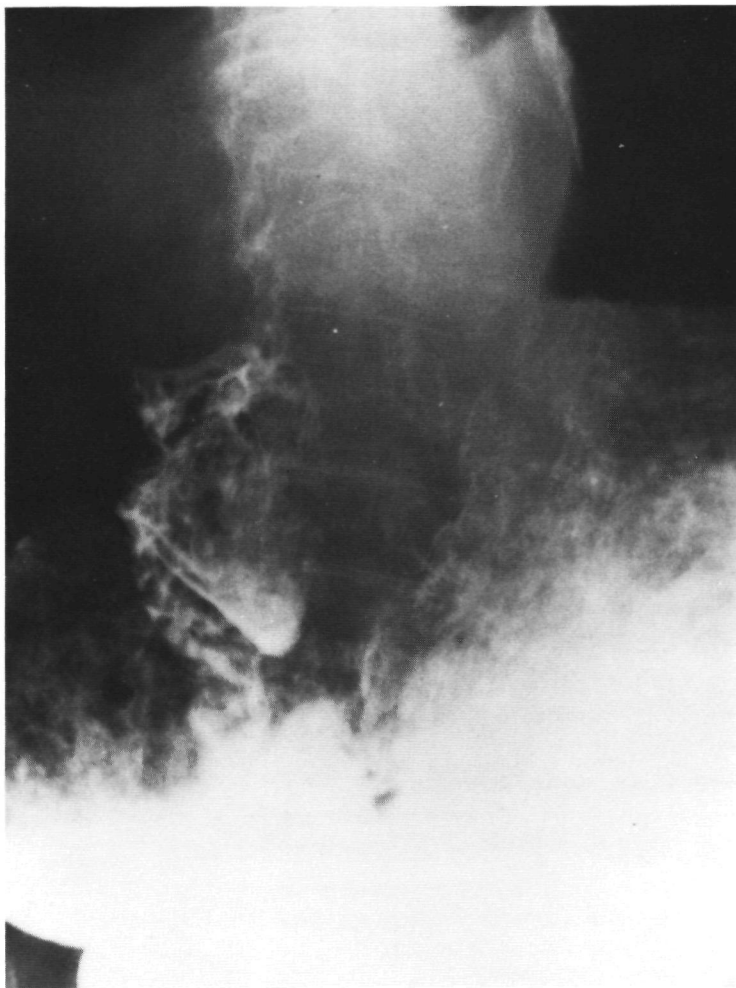


Fig. 6.

Een maagfoto (fig. 6) toont een extreem gedilateerde maag, waarbij het duodenum zich niet goed vult. Een enteroclyse is niet duidelijk afwijkend, doch wel is er een trage passage van bariumpap naar het coecum, die ruim drie uur duurt. De colonfoto vertoont geen duidelijke afwijkingen. Er was bij patiënt aanvankelijk verdenking gerezen op een intestinale pseudo-obstructie. Later bleek er echter sprake te zijn van een adenocarcinoom postbulbair in het duodenum, met regionale lymfekliermetastasen.

Nr. 67 (1510512 ME): op 21-jarige leeftijd kreeg patiënte pijn rond de navel, die gepaard ging met diarree en erythema nodosum. De diagnose

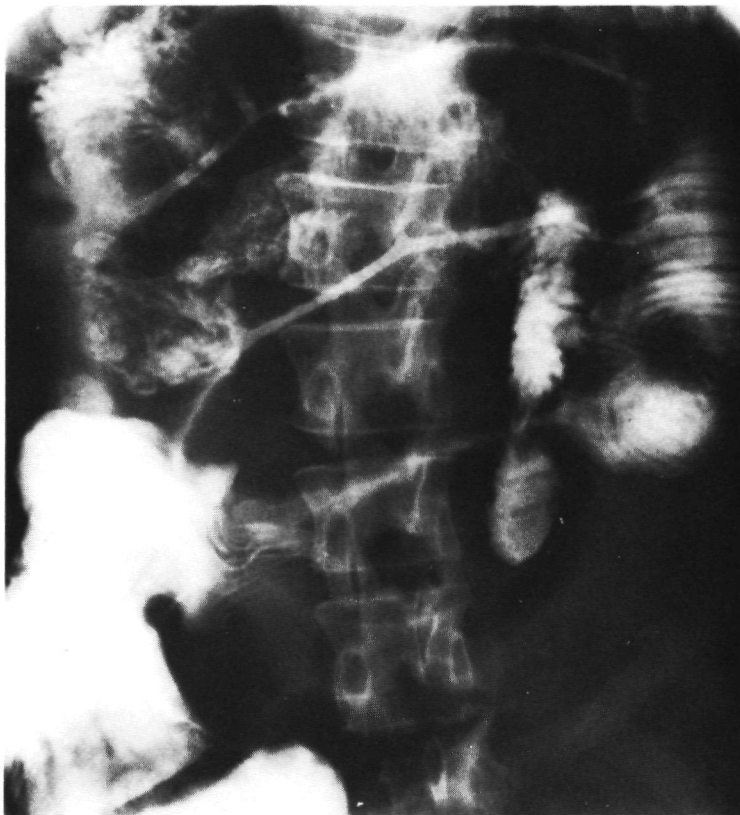


Fig. 7.

werd gesteld op een morbus Crohn, gelocaliseerd in het colon transversum, descendens en sigmoïd. Na Salazopyrine[®] trad geleidelijk verbetering op. Op 28-jarige leeftijd onderging patiënte een appendectomie. Op 29-jarige leeftijd kreeg zij opnieuw pijn om de navel. De ontlasting kwam toen 1x per dag en was normaal gevormd. Op 30-jarige leeftijd namen de pijnklachten in de buik toe, en hoorde zij ook klotsende geluiden in de buik en borborygmi. Het gewicht nam 10 kg af en de ontlasting kwam 2x per dag en was brijig tot waterdun. Het faecesgewicht bedroeg gemiddeld 160 g/dag. Haar laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek staan vermeld in tabel 4.6. Het enteroclyse-onderzoek toont stenosering aan van de laatste ileumlis met proximaal hiervan vele, sterk uitgezette dunne-darmlissen (fig. 7) en fisteling van de laatste ileumlis naar het sigmoïd.

Nr. 71 (2906602 AN) als 4 dagen oude baby onderging patiënte een gastro-enterostomie wegens een congenitale duodenumstenose (fig.

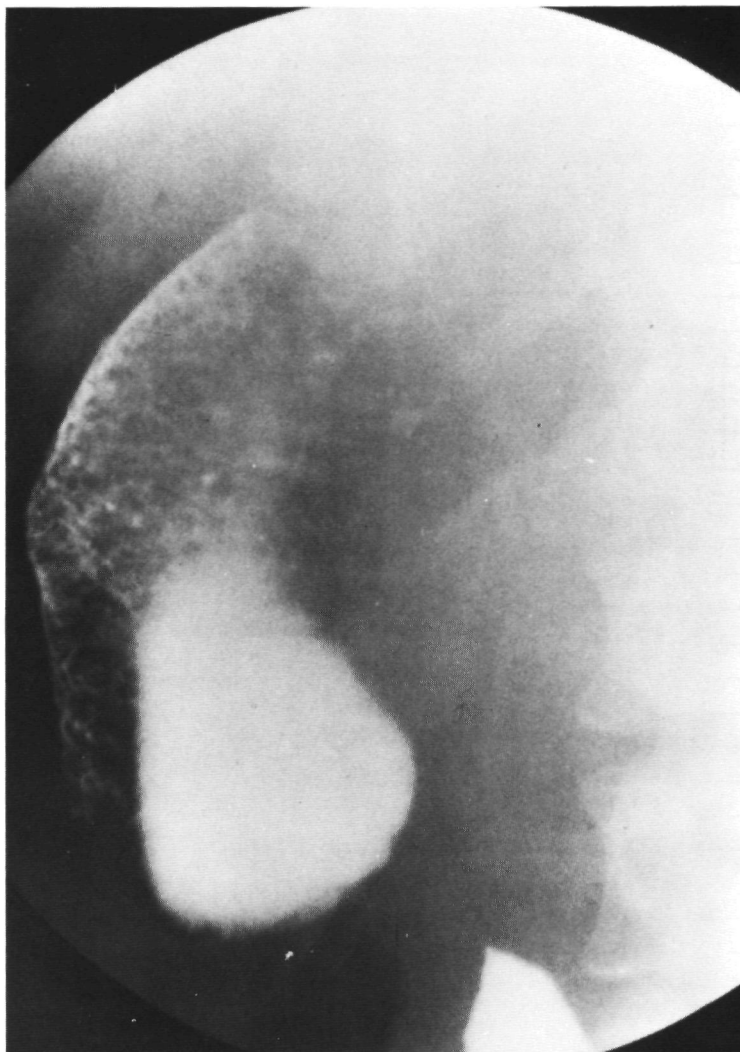


Fig. 8.

8). Op 20-jarige leeftijd kreeg zij last van een continu zeurende pijn in de bovenbuik, soms gevolgd door braken van gallig vocht zonder voedselresten. Er bleek een anastomose-ulcus te zijn. Op 22-jarige leeftijd kreeg zij opnieuw toenemend last van braken na de maaltijd, gepaard gaande met een krampende pijn in de bovenbuik. Soms voelde zij een zwelling rechts onder de ribbenboog. Haar gewicht nam 7 kg af. De ontlasting kwam 3x per dag en was brijig. Het laboratoriumonderzoek staat vermeld in tabel 3.6. Bij endoscopisch onderzoek van de maag wordt wederom een

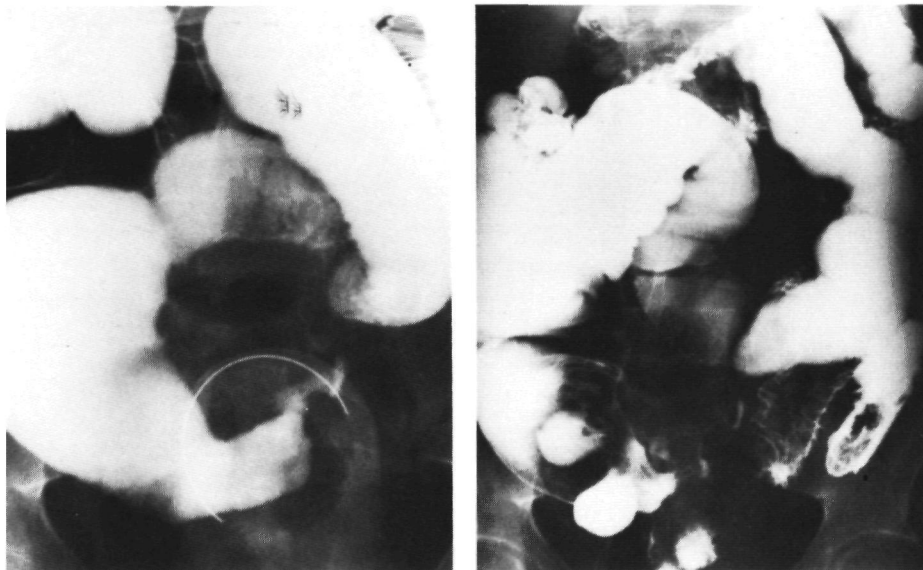


Fig. 9.

ulcus in de anastomose gezien.

Nr. 72 (0704601 BO): vanaf zijn 17e jaar had patiënt buikpijnklachten en last van borborygmi. Op 19-jarige leeftijd klaagde hij over toeneemende pijn in de onderbuik rechts en periodiek ook over frequente waterdunne ontlasting. Op grond van darmpassagefoto's werd de diagnose gesteld op de ziekte van Crohn, gelocaliseerd in de laatste ileumilis. Hij werd behandeld met Salazopyrine[®] en vanaf zijn 20e jaar ook met prednison. Op 21-jarige leeftijd heeft hij soms pneumaturie. Hij heeft nog steeds buikklachten rechts onder en zijn gewicht verminderde 9 kg in één jaar. Zijn ontlasting komt dan twee- tot driemaal per dag en is gevormd tot brijig. Er wordt rechts onder in de buik een sinaasappelgroot infiltraat gevoeld. Enteroclyse-onderzoek van de dunne darm toont stenosering in de laatste ileumilis, waarboven dilatatie van enkele dunne-darmlissen (fig. 9). Colonfoto's tonen behalve een impressie in het coecum geen afwijkingen. Het IVP is normaal. Bij cystoscopie wordt een granulerend defect aan de achterzijde van de blaas gezien, mogelijk de toegang tot de fistel. Laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek staan vermeld in tabel 3.6.

Nr. 73 (0409352 OE): vanaf haar 25e jaar had patiënte last van een opgeblazen gevoel in de buik met borborygmi na het eten en soms met miselijkheid en diarree, één- tot tienmaal per dag. Haar gewicht nam op 21-

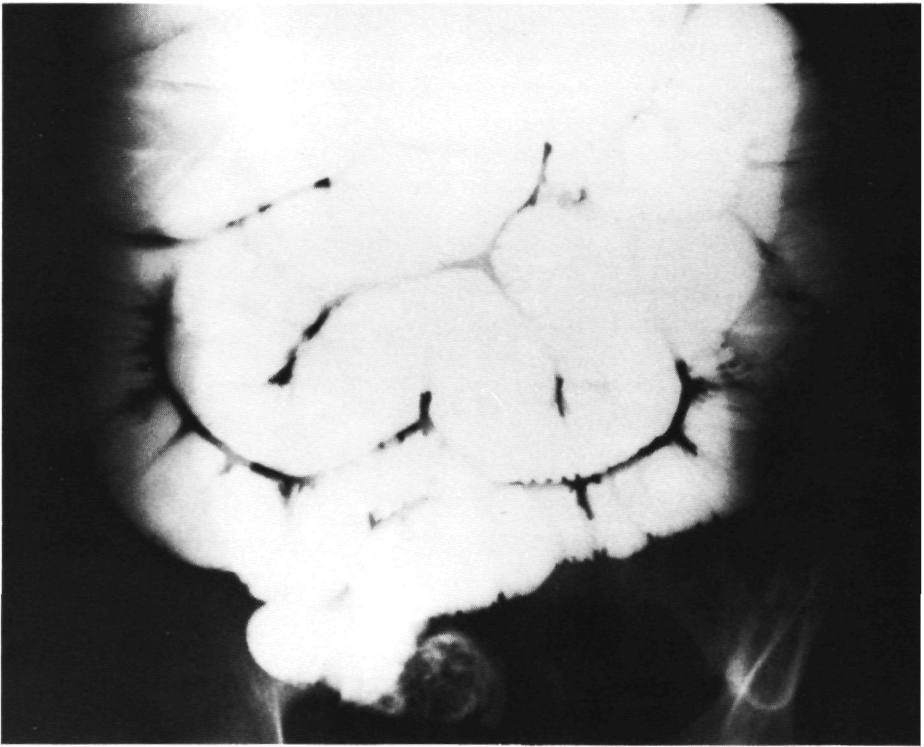


Fig. 10.

jarige leeftijd met 15 kg af, doch bleef nadien stabiel. De diagnose werd op grond van een darmassage-onderzoek gesteld op mogelijk de ziekte van Crohn, gelocaliseerd in het jejunum. Op 32-jarige leeftijd werd een ileus conservatief behandeld. Op 38-jarige leeftijd werd patiënte in verband met buikpijnklachten, misselijkheid en soms braken nog eens uitvoerig onderzocht. Er bleek een gestoorde Schilling-test te zijn (zonder toediening van intrinsic factor) van 4.3%. Er was een duidelijk gestoorde ^{14}C -glycinecholezuur-ademtest en indicanurie van $1140\ \mu\text{mol}/24\ \text{uur}$. De D-xylosetest was gestoord met een excretie van 1,7 g in de 5-uurs urine. De vetabsorptie was 86% (normaal 95% of meer). Een enteroclyse-onderzoek toonde wijde jejunumlussen proximaal in de dunne darm aan, zonder aanwijzingen voor een stenose (fig. 10). De diagnose werd gesteld op intestinale pseudo-obstructie van de proximale dunne darm met bacteriële overgroei en patiënte werd gedurende één jaar behandeld met afwisselend tetracycline en Clamoxyl[®]. Vanaf 1975 is het goed met patiënte gegaan zonder gebruik van antibiotica. Behalve borborygmi en een wat opgeblazen gevoel in de buik heeft zij geen klachten. Haar gewicht is stabiel en zij produceert een

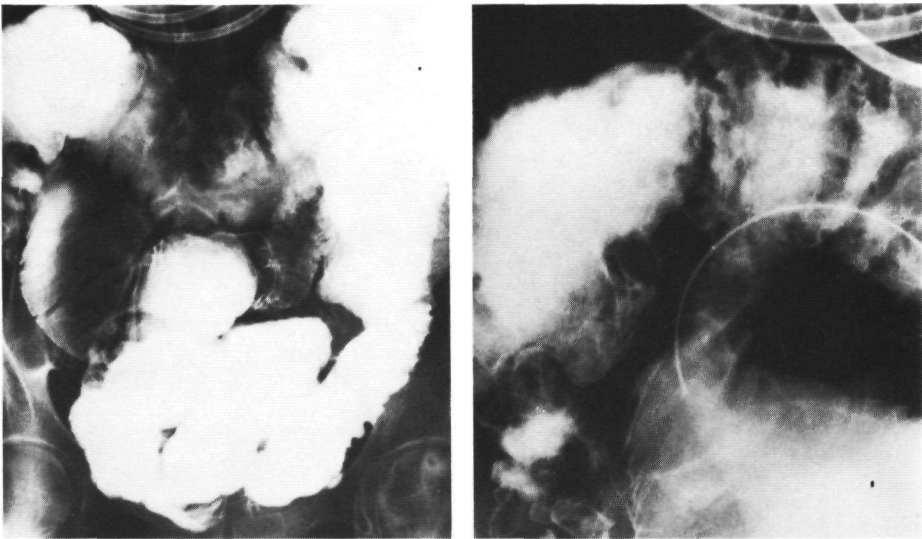


Fig. 11.

normale hoeveelheid ontlasting van gemiddel 105 g/dag. Laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek staan vermeld in tabel 3.6.

Nr. 74 (0106262 KL): op 21-jarige leeftijd werd bij patiënte een ileocecaalresectie verricht wegens een ileïtis terminalis. Op 44-jarige, 45-jarige en 53-jarige leeftijd onderging zij dunne-darmresecties wegens recidieven van de ziekte van Crohn in het ileum en het jejunum met stenoserings en/of fistelvorming. Op 55-jarige leeftijd kreeg patiënte last van een opgeblazen gevoel in de buik met borborygmi, misselijkheid en braakneigingen. Haar gewicht verminderde 3 kg in twee maanden. De ontlasting was volumineus en brijig met hoeveelheden van 500-1000 g/dag. Bij lichamelijk onderzoek was de buik opgezet en werden hoogklinkende darmgeluiden en gootsteengeruisen gehoord. Laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek staan vermeld in tabel 3.6. Het enteroclyse-onderzoek laat een korte dunne darm van ongeveer één meter zien, met dilatatie van de laatste dunne darm, die op twee plaatsen geanastomoseerd is met het colon (fig. 11). Colonfoto's tonen een situatie na een ileocecaalresectie aan, doch overigens geen afwijkingen. De galblaasfoto laat contrastuitsparingen verdacht voor stenen zien. Patiënte wordt behandeld met Flagyl[®] met gedeeltelijk en slechts tijdelijk succes.

Nr. 75 (0607362 PIJ): op 41-jarige leeftijd werd bij patiënte de diagnose gesteld op de ziekte van Crohn, gelocaliseerd in de laatste ileum-



Fig. 12.

lis met stenosering. Op 43-jarige leeftijd ontwikkelde zich een ileo-vaginale fistel. Op 44-jarige leeftijd kreeg zij frequent krampende pijn in de gehele buik, gepaard gaande met klotsende geruisen. Tevens had zij waterdunne ontlasting, vier- tot vijfmaal per dag. Zij vermagerde 4-5 kg in drie maanden; Bij lichamelijk onderzoek werd een wat opgezette buik met zichtbare peristaltiek gezien. Het enteroclyse-onderzoek toonde proximaal normale dunne-darmlissen, doch een ernstige stenose van de laatste ileumlis met proximaal hiervan enkele sterk uitgezette ileumlissen (fig. 12). Patiënte wordt negen maanden gevoed met een elementair dieet, waarna de pijnklachten wel verminderen, evenals de hoeveelheid ontlasting, doch geen gewichtstoename optreedt. De laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek zijn vermeld in tabel 3.6.

Nr. 76 (0608261 AA): Op 22-jarige leeftijd kreeg patiënt een schot-

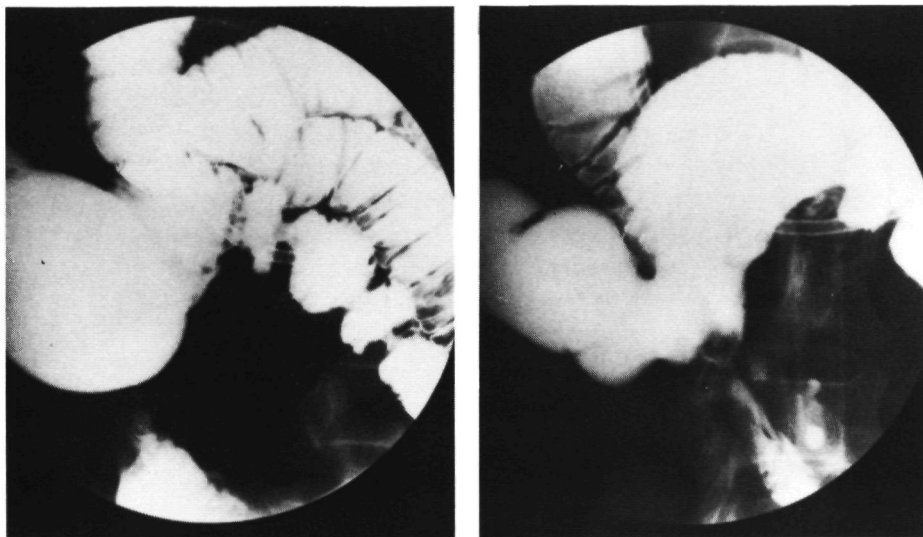


Fig. 13.

wond in de onderbuik, waardoor vier dunne-darmperforaties ontstonden en resectie van 30 cm dunne darm noodzakelijk was. Op 48-jarige leeftijd onderging hij een cholecystectomie. Jarenlang had patiënt pijnklachten in de onderbuik en borborygmi vooral na het eten. Er trad evenwel geen gewichtsvermindering op en de ontlasting kwam éénmaal per dag en was normaal gevormd. Gemiddeld produceerde hij 50 g ontlasting per dag. De laboratoriumgegevens ten tijde van het onderzoek staan vermeld in tabel 3.6. Een enteroclyse toont stenosing van het jejunum op ongeveer één meter voorbij het ligament van Treitz, met een sterke vertraging van de passage van bariumpap door de stenose en proximaal hiervan een sterk gedilateerde dunne-darmlis (fig. 13).

Woorden van dank

De verwerkelijking van dit proefschrift is het resultaat geweest van de inspanning van velen. De vanzelfsprekende en kameraadschappelijke wijze waarop voor de jonge onderzoeker de mogelijkheden zijn geschapen om zijn vraagstellingen te beantwoorden zijn stimulerend geweest. Niet het minst belangrijk is de bereidwilligheid van de proefpersonen en patienten geweest om vaak nuchter te blijven en veel te slikken. Ik ben hen hiervoor zeer erkentelijk.

In de microbiologische afdeling van het Centraal Dierenlaboratorium (hoofd. dr. W.J.I. van der Gulden) werd ik met veel geduld en toewijding ingevoerd in de wereld van de strikt anaeroben. De accurate en kordate hulp van Henriette Kennis bij het kweken van dunne-darminhoud, ook in de weekenden, heb ik zeer gewaardeerd.

De medewerkers van het Ir. Reichtert-laboratorium (hoofd. dr. F.H.M. Coestens), zijn behulpzaam geweest bij de bepaling van het eiwitverlies via de darmwand, de excretie in de urine van ^{57}Co -vitamine B_{12} en de ^{14}C -bepalingen in de uitademingslucht en de faeces. Met name ben ik veel dank verschuldigd aan de volhardende en zeer nauwkeurige wijze waarop Jij, Wim van de Broek, de verbrandingsoven tot een betrouwbaar en handzaam apparaat maakte en de vele faecesmonsters hebt gemeten.

De immunoglobulinen in het dunne-darmvocht werden met veel aandacht bepaald door drs. Nguyen Chi Tuyen op het biochemisch laboratorium (hoofd: dr. R. de Waal) van de afdeling Pathologische Anatomie.

Immunohistochemisch onderzoek van dunne-darmbipten werd gedaan door mw. dr. J. Bogman van de afdeling Pathologische Anatomie.

De bepaling van ongeconjugeerde en geconjugeerde galzuren in serum en dunne-darmvocht werd op originele wijze ontwikkeld op het laboratorium van de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten door dr. A. Tangerman. De altijd vriendelijke hulp van Annie v.d. Schayk hierbij heb ik gewaardeerd.

Scanning-electronenmicroscopisch onderzoek van dunne-darmbipten vond plaats op de afdeling Submicroscopische Morfologie (hoofd.

prof. dr. A.M. Stadhouders). Voor zijn hulp in deze ben ik drs. H. de Boer zeer erkentelijk.

De tekeningen zijn met veel zorg gemaakt op de afdeling Medische Illustratie door de heer C. Nicolassen.

De actieve en ontspannen wijze waarop literatuur verzameld werd door de medewerkers van de Medische Bibliotheek (hoofd: de heer E. de Graaff) verdient navolging.

Voor de statistische bewerking van de grote hoeveelheden gegevens was de hulp van de **Mathematisch Statistische Advies afdeling** (hoofd: drs. Ph. van Elteren) onmisbaar.

De opgewekte bereidwilligheid en corrigerende accuratesse waarmee de ingesproken bandjes altijd eerder dan verwacht werden getypt door jou, Ineke van Boekel, heb ik zeer gewaardeerd.

Tini Eikelboom vertaalde de samenvatting in het Engels.

De uitgave van dit proefschrift werd mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van Smith Kline & French.

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 7 augustus 1946 te Den Haag. In 1964 behaalde hij het diploma gymnasium- β aan het Christelijk Lyceum te Arnhem. Van 1964 tot 1972 studeerde hij geneeskunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Van november 1972 tot mei 1974 vervulde hij zijn dienstplicht in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht op de afdeling anaesthesiologie (hoofd: prof. dr. B. Smalhout). Na een assistentschap interne geneeskunde in het Burger Ziekenhuis te Amsterdam (dr. G.H. Krull en dr. T.H. ten Holt) ving hij zijn opleiding tot internist aan op 1 november 1974 in het Groot Ziekengasthuis te Den Bosch, onder leiding van dr. J.B. Lips. Op 1 november 1979 werd hij ingeschreven in het specialistenregister als internist. Vanaf 1 augustus 1978 volgde hij de opleiding tot gastro-enteroloog binnen de afdeling maag-, darm- en leverziekten (hoofd: dr. J.H.M. van Tongeren) van de kliniek voor inwendige ziekten (hoofd: prof. dr. A. van 't Laar) van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen, waar ook dit onderzoek werd verricht. Sinds 1 oktober 1982 is hij in de internistenmaatschap werkzaam in het Carolus Ziekenhuis te Den Bosch, samen met L.H.F. Chaillet, A.M. Smit en dr. J.H.E. Custers.

STELLINGEN

1. Bij normale personen ouder dan 60 jaar kunnen meer dan 10^8 micro-organismen per ml jejunumvocht aangetroffen worden.
Dit proefschrift.
2. Bij oudere personen dient rekening gehouden te worden met een veranderd metabolisme van geneesmiddelen door bacteriële overgroei in de dunne darm.
Lindenbaum e.a. N.Engl.J.Med. 1981; 305: 789-94.
3. Bij personen met een achloorhydrie kan naast een tekort aan intrinsic factor een verhoogd aantal Enterobacteriaceae in de dunne darm verantwoordelijk zijn voor een gestoorde resorptie van vitamine B₁₂.
Dit proefschrift.
4. De ¹⁴C-glycinecholzuur-ademtest is een matig specifieke en matig sensitieve methode om bacteriële overgroei in de dunne darm op te sporen, wanneer rekening gehouden wordt met de leeftijd van de patiënt.
Dit proefschrift.
5. De voedingstoestand bij patiënten met bacteriële overgroei in de dunne darm wordt niet alleen bepaald door een gestoorde vertering of resorptie maar vaak ook door een verminderd innemen van voedsel.
6. Bij parenterale voeding kan overgroei van bacteriën in de dunne darm voorkomen.
Eigen waarneming.
7. Salazosulfapyridine kan leiden tot alopecia, welke verdwijnt na toediening van foliumzuur.
Persoonlijke mededeling dr. S.H. Yap.

8. Het risico van een dunne-darmperforatie is bij het nemen van een jejunumbiopt niet geheel denkbeeldig.
Eigen waarneming.
9. De diagnose scleroserende cholangitis kan vaak niet gesteld worden op een percutaan genomen leverbiopt.
E.W. van der Hoek e.a., Ned. Tijdschr. Geneesk. 1982; 126: 1724-1729.
10. Bij oudere personen met een verhoogd operatierisico is endoscopische papillotomie als behandeling van choledocholithiasis verantwoord, ook al is de galblaas nog aanwezig.
Escourrou e.a., Gut 1984; 25: 598-602.
11. Het voorkomen van trichloorethaan in correctielak heeft een nadelige invloed op de corrector.
Eigen waarneming.
12. Ondanks een verbeterde preventieve tandheelkundige zorg zijn ziekenfondsverzekerden nog vaak herkenbaar aan het gebit.
13. Wanneer de 'day-after' pil even betrouwbaar zou zijn als de 'morning-after' pil, dan zag de toekomst er rooskleuriger uit.
14. De opvatting van Johannes Wier (1515?-1588), dat heksen door een geneeskundige behandeld dienen te worden, mag revolutionair genoemd worden.
J.J.Cobben, Vrije Universiteit te Amsterdam, 1960, proefschrift.
15. Bij de keuze van de plaats voor de Olympische spelen moet er rekening mee gehouden worden, dat de buikloop niet tot de verplichte nummers behoort.

E.W. van der Hoek

14 september 1984
Gemonde-Nijmegen

Overzichtstabel

nr.	lft.	m/v	aantal levende micro-organismen per ml dunne-darmvocht (10log/ml)				soorten micro-organismen in jejunumvocht		faeces g/24 u.	faeces vet-excretie g6/24 u.	Schilling-test + I.F.	D-xylose-excretie g/5 uur	indican-excretie mmol/24 uur	glucose-H2-ademtest Δ ppm	14C-glycine-choolzuur-ademtest*		ongeconjugeerde galzuren		morfometrisch onderzoek**				albumine g/l			
			proximaal		distaal		extra								proximaal	distaal	serum		jejunum***		91	86		66	67	
			ae	an	ae	an	ae	an									30 min.	60 min.	6 uur	8 uur						
31	55	v	7,4	7,4	6,9	7,0		1/4	1/4/13	180	3,09	4,2	4,5	211	-5	5,5	9,3	14,2	15,0	○	91	86			41	
32	55	m	5,3	5,4	6,7	6,4		1/11/12/14/15	1/12	106	1,61	28,8	3,8	233	-3	1,3	3,0	42,5	35,2	○	69	92			41	
33	40	m	6,8	7,2	8,2	8,2		1/7	1/3/12/13/14											○	94	86	66	67		
34	59	v	5,8	6,5	6,2	6,5		1	1/3/8/12/13	99	3,33	17,2	7,1	367	-4	4,6	8,5	7,5	14,7	○					38	
35	36	v	6,4	6,3	7,3	7,2		4/5	5	49	2,03	7,4	3,8	495	50	2,7	5,6	30,9	12,9	○	74				41	
36	41	m	6,3	6,3	7,3	7,3		1/3/11/13	1/3	133	1,52	22,1	9,1	373	-2	1,7	3,3	28,5	8,8	○					48	
37	59	v	7,0	6,6	7,7	7,9		1/13/14	1/11/12	87	2,25	22,2	6,8	394	-11	8,4	13,6	33,7		○					50	
41	62	v	5,5	6,0	6,3	6,3		1/13	1/13	161	1,88	16,7	4,5	234	-7	0,3	0,9			○	61	66	83		35	
42	48	m	7,9	8,1	8,1	8,3		5	5	188	4,3	5,5	4,6	670	18	21,1	24,6	42,3	42,5	45,5	82	71			40	
43	50	v	5,2	5,2	5,2	4,8		1/3/4/5/14	1/4/5/14	120	1,2	20	4,6	259	9	1,2	3,8	46,4	38,3	○					43	
44	62	m	<4,0	6,0	5,9	6,0			6	446	6,1	10,4	6,4	301	6	0,7	1,2	20,9	40,2	○	102				42	
45	43	m	4,8	4,5	4,0	4,7		1		225	9,8	5,1	2,2	397	68	0,3	0,4	15,4	45,4	○	59	35	42		42	
46	28	m	6,9	7,1	6,5	6,6		1/7/13	1/11	260	12,23	35,6	7,4	451	5	3,7	4,6	21,5	14,8	○	45	67			38	
47	39	m	6,8	8,0	6,7	7,5		1/13/14	1/13/14	174	8,01	28,7	8	507	-18	0,9	1,7	24,7	29,1	○					42	
48	26	m	4,0	<4,0	<4,0	<4,0				183	2,36	19,2	6,6	402	5	0,4	1,0				58				44	
51	67	v	4,0	4,0	4,0	<4,0				90	3		3,4	422	18	2,1	3,8	34,9	36,2	○					33	
52	43	m	4,5	4,4	4,5	4,2				137	4,57	21,3	5,3	358	53	9,8	13,2	72,8	69,8	○					38	
53	30	m	6,9	7,1	5,7	5,9		1/13	1	129	2,07	47,7	8	367	142	1,8	2,3	26,1	15,0	○					45	
54	50	v	4,6	5,2	5,0	4,7		1	1	525	25,86			617		0,0	0,1	19,8	11,3	○					29	
55	62	v	4,5	<4,0	4,9	4,9		1	1	66	1,4	18,2	7,1	454	10	7,3	10,4	28,5	28,2	○					44	
56	30	m	4,1	4,7				1/11/12		555	7,4	13,5	6	1525	101	20,7	25,5		46,3	○					45	
61	66	m	7,2	8,1	8,1	8,1		5	5	82	11,2	28,3	1,3	1072	>100	2,0	3,6	52,3	36,8	3,1	88	78			34	
62	70	m	7,8	8,0	8,9	9,5		2/5/13/14/15	2/5/15	133	13,56	9,9	3,9	1200	>200	26,1	32,1	82,1	81,4	3,3	56	34	70	71	81	39
63	67	m	8,8	8,8	9,2	9,5		4/12/14	4/9/12/14	171	12,09	16,8	6,9	1009	16	8,5	12,0	67,3	78,1	52,7	81	61			37	
64	66	v	8,3	8,5	8,6	8,6		4/12/13/14	1/4	158	8,8	16,5	4,1	486	31	5,5	9,7	58,6	62,6	2,2	71				35	
65	77	m	6,4	6,2	8,1	7,9		4/5	4/5	155	9,37	4,4	5,1	538	98	2,6	4,2	32,4	48,4	0,5	108	104	98	44	34	
66	70	m			8,5	8,5			4	193	6,7	15,6	2,5	235	>100	4,3	5,9		57,9	73,3					25	
67	30	v			6,0	9,5			5/10/13/14	157		0,6	1,3	757	>100	15,1	19,9		60,0						26	
71	20	v	7,3	7,1	7,6	7,3	9,8	9,8	5	5	66	4,8	21	7,4	482	18	0,4	1,1	65,1	65,5	11,8	85	98	87		47
72	21	m	<4,0	<4,0	6,4	6,4	8,9	10,3		3	176	3,6	9,8	6,1	269	80	11,2	15,8	35,5	29,1	○	99	63			32
73	46	v	5,0	5,0	4,0	4,6			5	105	5,45	7,5	3,3	677	>100	3,9	7,9		36,3	○					43	
74	55	v	5,4	8,4	8,3	10,8			2/4/12/15	1/12/14	936	50	1,3	1,2	720	>100	18,1	25,0	91,1	88,6	63,8				36	
75	45	v	<4,0	<4,0	<4,0	<4,0	7,3	10,7	10	213		6,3	5,6	701	78	26	33,0	60,1	60,9	○					28	
76	56	m	<4,0	<4,0	8,9	9,6				52	2,38	10,5	7,5	816	11	4,6	10,7	44,7	46,0						36	
normale waarden										<300	≤6		15-35	5-9,3	180-480	≤35	*	*	48	45	○	≥60				38-45
nr. = persoonsnummer									soorten micro-organismen:																	
lft. = leeftijd ten tijde van het onderzoek									aëroob:									anaëroob:								
m/v = man of vrouw									1. Streptococcus									* normale waarden:								
ae = aëroob									2. Streptococcus faecalis									cumulatieve % na een meetduur van 6 uur: <60 jaar ≤2,5%								
an = anaëroob									3. Staphylococcus									>60 jaar ≤8,8%								
proximaal = ± 15 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum									4. Enterobacteriaceae									cumulatieve % na een meetduur van 8 uur: <60 jaar ≤3,3%								
distaal = ± 90 cm voorbij de overgang duodenum-jejunum									5. Escherichia coli									≤60 jaar ≤8,8%								
extra = ileum- of duodenumvocht									6. Pseudomonas									** aantal snijpunten van de villi van afzonderlijke jejunumbioten met de horizontale lijnen van het raster								
									7. Neisseria									*** hoogste waarde voor of na een maaltijd								
									8. Lactobacillus																	
									9. Bacillus																	
									10. Schimmel																	

